

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Univ.Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Navigation im dreidimensionalen Raum beim Menschen – Anisotropie der horizontalen und vertikalen Navigation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Aleksandar Covic
aus Konstanz

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Zwergal
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Eva Meisenzahl-Lechner Prof. Dr. Stephan Kröger
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Florian Schöberl
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	28.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Vorwort	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Begriffsdefinitionen	10
1.1.1 Räumliche Orientierung	10
1.1.2 Navigation im Raum.....	10
1.1.3 Lokomotion.....	11
1.2 Verschiedene Navigationsstrategien.....	11
1.2.1 Egozentrische Navigationsweise.....	12
1.2.2 Allozentrische Navigationsweise	12
1.3 Neuronale Korrelate der Raumpräsentation & Navigation	13
1.4 Hirnaktivierungsmuster während Navigation	15
1.5 Wichtige Einflussfaktoren auf die Raumnavigation - Alter & Geschlecht	16
1.5.1 Alter & Navigation.....	16
1.5.2 Geschlecht & Navigation	17
1.6 3D-Navigation	18
1.7 Fragestellung & Ziele der vorliegenden Arbeit.....	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Studienkollektiv	21
2.2 Untersuchungsmethoden	22
2.2.1 F 18-Fluor-Desoxyglukose (F18-FDG) PET Bildgebung des Gehirns	22
2.2.2 Blickerfassendes Kopfkamera-System (Eye-Tracking-System)	24
2.3 Studienablauf	28
2.3.1 Navigationstestung in realer Umgebung.....	29
2.4 Statistische Datenanalyse	31
2.4.1 Navigationsleistung.....	31
2.4.2 Visuelles Explorationsverhalten und zurückgelegte Wegtrajektorie	31
2.4.3 Hirnaktivierungsmuster mittels FDG-PET Bildgebung.....	34

3	Ergebnisse	36
3.1	Unterschiede in der räumlichen Navigationsleistung in der horizontalen und vertikalen Ebene.....	36
3.2	Unterschiede im visuellen Explorationsverhalten und den Navigationsstrategien während horizontaler und vertikaler Navigation.....	38
3.3	Unterschiede in den Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen gemessen anhand des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) während der horizontalen und vertikalen räumlichen Navigation	42
4	Diskussion.....	49
4.1	Navigationsleistung und –verhalten während horizontaler und vertikaler Navigation	50
4.2	Unterschiede der Hirnaktivierungsmuster bei horizontaler versus vertikaler Navigation	52
4.3	Limitationen und Stärken der Studie	57
4.4	Zusammenfassung	58
5	Literaturverzeichnis.....	59
6	Anhang	67
6.1	Eidesstattliche Versicherung.....	67
6.2	Danksagung	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Aktivierungsmuster von place cells und grid cells.	14
Abbildung 2.: Versuchsaufbau für Haymanns Navigationsversuche mit Ratten.	19
Abbildung 3.: Bild des schärfsten Sehens	24
Abbildung 4.: Wie gezielte Suche unsere Augenbewegungen verändert.....	25
Abbildung 5. A/B: Das EyeSeeCam System	26
Abbildung 6.: Studiendesign.....	28
Abbildung 7. A/B: Schematische Darstellung der Versuchsumgebung für die Navigationsversuche.	30
Abbildung 8.: Exemplarischer Screenshot der Auswertungssoftware für die horizontale Navigation.	32
Abbildung 9.: Graphische Darstellung und tabellarische Auswertung eines individuellen horizontalen Navigationsversuchs.	33
Abbildung 10.: Gegenüberstellung der Navigationsleistungen und Fehlerraten im horizontalen und vertikalen Navigationsparadigma.	37
Abbildung 11.: Graphische Darstellung des visuellen Explorationsverhaltens in Form von heat maps.....	39
Abbildung 12. A/B: Fixationen hin zu visuellen Landmarken während der Exploration und Navigation im horizontalen und vertikalen Navigationsparadigma.	40
Abbildung 13. A/B.: Verteilung der gesamten visuellen Fixationen auf entsprechende visuelle Landmarken während der horizontalen und vertikalen Navigation.....	41
Abbildung 14. A/B: Regionaler cerebraler Glukosemetabolismus (rCGM) während der horizontalen und vertikalen Navigationsaufgaben.	43
Abbildung 15. A/B: Regionaler cerebraler Glukosemetabolismus (rCGM) während horizontaler und vertikaler Navigation im direkten Vergleich.	44
Abbildung 16.: Darstellung der visuellen und vestibulären Referenzrahmen bezogen auf die Fixationsziele während der horizontalen und vertikalen Navigation.	51
Abbildung 17.: Neuronale Netzwerke für die horizontale und vertikale Navigation.	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: [¹⁸ F]-FDG Übersicht der Hirnaktivierungen während der horizontalen Navigation (vs. horizontalen Lokomotion).....	45
Tabelle 2: [¹⁸ F]-FDG Aktivierung während der horizontalen Navigation: direkte Korrelation zur Navigationsleistung	45
Tabelle 3: [¹⁸ F]-FDG Aktivierung während der vertikalen Navigation (vs. vertikalen Lokomotion)	46
Tabelle 4: [¹⁸ F]-FDG Aktivierung während der vertikalen Navigation in Korrelation mit der Navigationsleistung	46
Tabelle 5: [¹⁸ F]-FDG Aktivierung während der horizontalen Navigation (vs. vertikalen Navigation)	47
Tabelle 6: [¹⁸ F]-FDG Aktivierung während der vertikalen Navigation (vs. horizontalen Navigation)	48

Abkürzungsverzeichnis

2-way ANOVA	Two-way analysis of variance
3D	dreidimensional
BA	Brodmann Areal
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
ECAT EXAT HR+	PET Scanner Siemens/CTI
F-18-FDG	Fluor 18 - 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full Width at Half Maximum
HC	Hippocampus
L	links
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
m/s	Meter pro Sekunde
MATLAB	MathWorks Softwareprogramm
min	Minuten
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n	number = Anzahl
Ncl.	Nucleus
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technologie

OPA	occipital place area
p	Signifikanzwert (p-value)
PC	Präcuneus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHC	parahippocampaler Kortex
PPC	posteriorer Parietalkortex
PPFR	Paramediane pontine Formatio reticularis
R	rechts
rCGM	regionaler zerebraler Glukosemetabolismus
RSC	retrosplenialer Kortex
sec	Sekunde
SPM 5 Software	statistical parametric mapping software Statistical Package for Social Sciences (IBM)
VR	virtual reality
WLAN	Wireless Local Area Network

Vorwort

Die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung in der umgebenden Umwelt ist eine grundlegende kognitive Funktion, welche für das Überleben vieler Spezies, insbesondere auch der Menschen, unabdingbar ist. Die zielgerichtete und effiziente Navigation in einer realen und komplexen Umwelt erfordert eine innere Repräsentation des Raumes. Essentiell für die Erstellung einer solchen inneren Raumrepräsentation, einer sogenannten „cognitive map“, ist die zeitlich präzise und korrekte Integration der multisensorischen externen Informationen (visuell, vestibulär und propriozeptiv). Somit ist die Navigation in realer Umgebung eine komplexe „Multi-task-Bedingung“ mit höchsten kognitiven Anforderungen.

Aus Studien ist bekannt, dass andere an Land lebende Spezies, wie z. B. Ratten und Hunde in ihrer inneren Raumrepräsentation für den dreidimensionalen Raum eine signifikante Anisotropie zu Gunsten der Erd-horizontalen Ebene aufweisen. Passend dazu zeigten elektrophysiologische Ableitungen, dass die hippokampalen „Platz- und Gitterzellen“ (place- und grid cells) die horizontale Raumebene wesentlich präziser kodieren als die vertikale.

Gegensätzlich andere Befunde wurden hingegen bei nicht an Land lebenden Spezies wie Fischen und Vögeln erhoben, welche sich natürlicherweise öfter auch in vertikaler Richtung bewegen. So fand sich beispielsweise bei Honigbienen und Fischen keine Präferenz für die Erd-horizontale Raumebene, sondern eine gleichartig präzise Kodierung beider Raumebenen (horizontal und vertikal). Bei Kolibris zeigte sich sogar eine Anisotropie zu Gunsten des vertikalen Raumvektors.

Studien zur räumlichen Navigation beim Menschen wurden bislang nahezu ausschließlich in Computer-generierten virtuellen Umgebungen in der simulierten horizontalen Raumebene durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Gegensatz dazu gezielt die Navigation beim Menschen unter realen Alltagsbedingungen untersucht. Es erfolgte der direkte Vergleich der Navigationsfähigkeit in der Erd-horizontalen und -vertikalen Raumebene. Des weiteren wurden die Navigationsstrategien mit den Hirnaktivierungsmustern sowohl während Erd-horizontaler als auch -vertikaler Navigation verglichen.

1 Einleitung

Im Rahmen dieser Studie mussten Probanden in einer ihnen unbekannten Umgebung vorgegebene Ziele finden. Die Ziele wurden ihnen durch den Versuchsleiter in einem Explorationsdurchgang gezeigt. Danach mussten die Ziele von den Teilnehmern ohne Hilfe in einer im Testprotokoll festgelegten pseudorandomisierten Reihenfolge wiedergefunden werden. Auf die hierbei genutzten Konzepte und Strategien zur erfolgreichen Navigation bzw. Bewältigung der vorliegenden Navigationsaufgabe wird im Folgenden detailliert eingegangen.

1.1 Begriffsdefinitionen

1.1.1 Räumliche Orientierung

Für einen Menschen oder ein Tier ist es überlebenswichtig, zielgerichtet und effizient von einem bestimmten Ort im Raum zu einem anderen gelangen zu können. Dies erfordert eine komplexe integrative kognitive Leistung des Gehirns mit sowohl zeitlicher als auch örtlicher Präzision. Um diese kognitiven Leistungen zu beschreiben, werden die Begriffe „räumliche Orientierung“ und „Navigation“ benutzt. „Räumliche Orientierung“ beschreibt dabei das Wissen um die eigene Position im Raum, die Wahrnehmung der räumlichen Struktur sowie die Konstruktion einer räumlichen Repräsentation (vgl. z.B. Maier, 1999; Peruch & Lapin, 1993).

1.1.2 Navigation im Raum

„Navigation (im Raum)“ hingegen bedeutet, sich aktiv und zielgerichtet durch den umgebenden Raum bzw. in der Umwelt zu bewegen. Somit ist eine erfolgreiche Navigation im Raum ohne eine adäquate Orientierung im Raum nicht möglich.

Die Navigation setzt ein funktionierendes und zeitlich abgestimmtes Zusammenspiel, sowie die Verarbeitung visueller, vestibulärer sowie propriozeptiver afferenter Informationen voraus. Bei verschiedenen anderen Spezies können auch andersartige Sinnesysteme eine bedeutende Rolle spielen, wie z.B. Druck- und Strömungssensoren bei Fischen, die Wahrnehmung des Polarisationsmusters des blauen Sonnenlichts bei verschiedenen Insekten.

1.1.3 Lokomotion

Als Lokomotion bezeichnet man die aktive Fortbewegung eines Lebewesens durch den zur Verfügung stehenden Raum, ohne dabei ein konkretes Ziel anzusteuern. Um die zur Lokomotion befähigenden koordinierten Bewegungsabläufe der Muskulatur zu ermöglichen, müssen neuronale Netzwerke im Gehirn und Rückenmark gezielt aktiviert werden. Bei den bisherigen Studien zu neuronalen Lokomotionsnetzwerken beim Menschen wurden Versuche in virtueller Realität, beziehungsweise die reine Imagination des Gehens oder bei gezielter Reduktion der Motorik auf motorische Grundmuster (z.B. Fußbewegungen) in Kombination mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) durchgeführt. Für die Lokomotion von Bedeutung sind frontale Kortexareale und deren Projektionen zu den Basalganglien, Lokomotionsregionen im Hirnstamm und Kleinhirn sowie schließlich die spinalen Lokomotionsgeneratoren (Jahn and Zwergal 2010). In einer Studie von la Fougere, Zwergal et al. (2010) konnten die Unterschiede zwischen Imagination von Gehen und realer Lokomotion in einer natürlichen Umgebung, herausgearbeitet werden. So konnte als wesentlicher Unterschied gezeigt werden, dass bei der Imagination und Modulation des Gehens maßgeblich zusätzliche indirekte Projektionsschleifen zu den Basalganglien relevant sind. Auf Grundlage dieser Studie wurden in der vorliegenden Studie die Lokomotionsversuche unter realen Bedingungen als Basisbedingung zur Navigation durchgeführt.

1.2 Verschiedene Navigationsstrategien

Es besteht ein breiter Konsens, dass zur erfolgreichen Navigation im Raum unterschiedliche Strategien angewendet werden können. In der Fachliteratur jedoch existiert bis dato kein etabliertes einheitliches Schema, welches die verschiedenen Strategien schlüssig zu kategorisieren vermag. Zum einen mag dies an den komplexen Prozessierungsschritten im Gehirn und der Vielzahl von zeitgleich ablaufenden Subprozessen liegen, zum anderen an den teilweise sehr heterogenen Operationalisierungen der Navigation in den verschiedenen Studien. So nutzen nahezu alle Autoren bei der Beschreibung der Navigationsstrategien den Begriff Landmarken mit jedoch unterschiedlichem Bedeutungsinhalt. Bei der egozentrischen, auf Routenwissen basierenden und unmittelbar von der eigenen Position im Raum als absolutem Bezugspunkt ausgehenden Navigationsstrategie sind mit Landmarken Objekte gemeint, welche mit bestimmten Operationen und Entscheidungen wie z. B. Abbiegen/Geradeauslaufen verknüpft sind. Somit handelt es sich im Grunde um „visuelle Wegpunkthilfen“. Hingegen sind bei der allozentrischen, auf Überblickswissen basierenden und von der eigenen Position

im Raum unabhängigen Navigation mit Landmarken Zielpunkte im Raum gemeint, die der Proband sukzessive verwendet, um aus ihrer Anordnung eine umfassende kognitive Karte zu erstellen (Pine, Grun et al. 2002, Cornwell, Johnson et al. 2008, Epstein 2008, Taube, Valerio et al. 2013).

1.2.1 Egozentrische Navigationsweise

Hierbei steht das jeweilige sich in der Umwelt fortbewegende Individuum im Mittelpunkt und ist Betrachter der Umgebung. Dabei werden Landmarken vor allem als Orientierungshilfe benutzt (Nico, Piccardi et al. 2008). Landmarken sind Objekte, welche dem Probanden, aus unterschiedlichen Gründen, wie beispielsweise aus persönlicher Vorliebe, Interesse, etc. auffallen. Im Alltag werden Landmarken häufig zur Wegbeschreibung benutzt (z.B.: "Biege nach der Tankstelle rechts ab."). Wichtig sind vor allem Stellen, an denen sich Wege kreuzen, wo man folglich Richtungsentscheidungen treffen muss (Janzen and van Turenhout 2004). Eine komplette Route von A nach B besteht aus der Abfolge von erlernten und gespeicherten Landmarken. Man navigiert schrittweise von der einen zur nächsten Landmarke mit jeweils paarweiser Verknüpfung der jeweiligen Landmarken mit gewissen Operationen (Lawton 1994, Saucier, Green et al. 2002, Coluccia and Louse 2004). Diese rein auf Landmarken und Routenwissen basierende Navigationsweise ist fehleranfälliger und wenig flexibel. Sie birgt das große Risiko, die Orientierung zu verlieren, falls man eine Landmarke verpasst bzw. eine Landmarken-Operationsverknüpfung fehlerhaft ist (Lawton 1994, Waismeyer and Jacobs 2013).

Der Begriff egozentrische Navigationsstrategie wurde von Tolman geprägt (Tolman, Ritchie et al. 1946). Der Proband nutzt zur Navigation dabei vor allem den visuellen Input, aber auch die propriozeptive Rückkopplung und vestibulär afferente Informationen beeinflussen die Navigationsleistung (Taube, Valerio et al. 2013). Aus diesem Grund ist Navigation auch ohne visuelle Reize möglich. So können wir im Dunkeln den Weg durch ein bekanntes Zimmer finden und auch blinde Menschen können gestützt auf die verbliebenen intakten Sinnesmodalitäten erfolgreich navigieren (Fortin, Voss et al. 2008).

1.2.2 Allozentrische Navigationsweise

Unter allozentrischer Navigation versteht man eine auf Überblickswissen basierende und vom eigenen Aufenthaltsort im Raum unabhängige Navigationsstrategie. Hierbei

sind das Wissen und ein guter Überblick über die Umgebung der konstante übergeordnete räumliche Bezugsrahmen. Mit seiner Arbeit "Cognitive maps in rats and men" legte Tolman den Grundstein bei der Erforschung der Raumorientierung und für das Konzept einer allozentrischen Navigationsweise (Tolman 1948). Später wurde von O'Keefe und Nadel in der Arbeit "The hippocampus as a cognitive map" eine bestimmte Gehirnregion, nämlich der Hippokampus, als Ort dieser inneren, kognitiven Raumkarte ins Zentrum gerückt (O'Keefe and Nadel 1978). Der Begriff der „kognitiven Raumkarte“ bezieht sich auf eine mentale Repräsentation von Raumwissen in Form eines Überblickswissens. Durch die Existenz einer solchen inneren Raumkarte kann weitgehend unabhängig von externen Landmarken und der eigenen Position im Raum die relative Lagebeziehung von unterschiedlichen Zielobjekten hergestellt werden und es ist die Möglichkeit gegeben, von ursprünglichen Routen gezielt abzuweichen und somit den jeweils kürzesten und effektivsten Weg zum Zielobjekt zu nehmen (Lawton 1996, Saucier, Green et al. 2002).

1.3 Neuronale Korrelate der Raumpräsentation & Navigation

O'Keefe und Dostrovsky entdeckten 1971 in Versuchen mit Ratten in deren Hippokampus die sogenannten "place cells" (O'Keefe and Dostrovsky 1971). Diese "place cells" werden aktiv, wenn sich die Ratte an einer bestimmten Position im Raum, dem zu der jeweiligen Zelle gehörenden "place field" aufhält. Hierbei spielt es keine Rolle, in welche Richtung sich die Ratte oder ihr Blickrichtung orientiert (O'Keefe and Nadel 1978). Mittels intrazerebraler Tiefenelektroden ließen sich bei Epilepsiepatienten derartige „place cells“ auch beim Menschen nachweisen (Ekstrom et al., 2003). Taube, Muller und Rank beschrieben die sogenannten „head direction cells“ in den Corpora mamilaria, im dorsalen Hirnstammsegmentum, im Thalamus, Striatum und entorhinalen Kortex (Taube, Muller et al. 1990, Sargolini, Fyhn et al. 2006). Diese Zellen sind dauerhaft und unabhängig von der momentanen Bewegung oder dem visuellen Input aktiv. Sie werden stattdessen im Wesentlichen über das vestibuläre System (Otolithen und Bogengänge) beeinflusst und zeigen eine erhöhte Entladungsrate bei einer bestimmten Kopfrichtung im Raum (Taube 1998). Die "head direction cells" scheinen so im Wesentlichen verschiedene Richtungswinkel im Raum korrekt zu kodieren.

Durch Edvard und Maybritt Moser wurden die sogenannten "grid cells" (Gitter-/Rasterzellen) beschrieben, welche im entorhinalen Kortex von Mäusen nachgewiesen worden sind (Moser, Kropff et al. 2008). Diese Zellen bilden, wie der Name schon sagt, ein hexagonales, rasterförmiges Koordinatensystem. Das Aktivitätsmuster verändert

sich mit der Bewegung der Ratte und ist am höchsten, wenn die in der Gitterstruktur abgespeicherte Position im Raum erreicht wird. Auch die Geschwindigkeit mit der die Ratte läuft, lässt sich am Aktivitätsmuster mitunter erkennen (Reifenstein, Kempster et al. 2012). Des Weiteren speichern die "grid cells" die eigene Raumposition und vor allem unterschiedliche Distanzen bei der allozentrischen Navigation und enthalten Informationen über die Struktur des Raumes, so dass sie zur zielgerichteten Navigation wesentlich mit beitragen (Barry and Bush 2012). Jacobs konnte entsprechende "grid cells" auch bei Patienten, deren Epilepsie neurochirurgisch behandelt werden musste, mit Hilfe von intrazerebralen Elektroden und VR-Navigationstests nachweisen (Jacobs, Weidemann et al. 2013). Brandt gibt in einem Review über die neuronalen Korrelate in Bezug auf das räumlichen Gedächtnis und die Navigation einen Überblick und zudem einen Ausblick auf zukünftige klinische Anwendungen (Brandt, Zwergal et al. 2017).

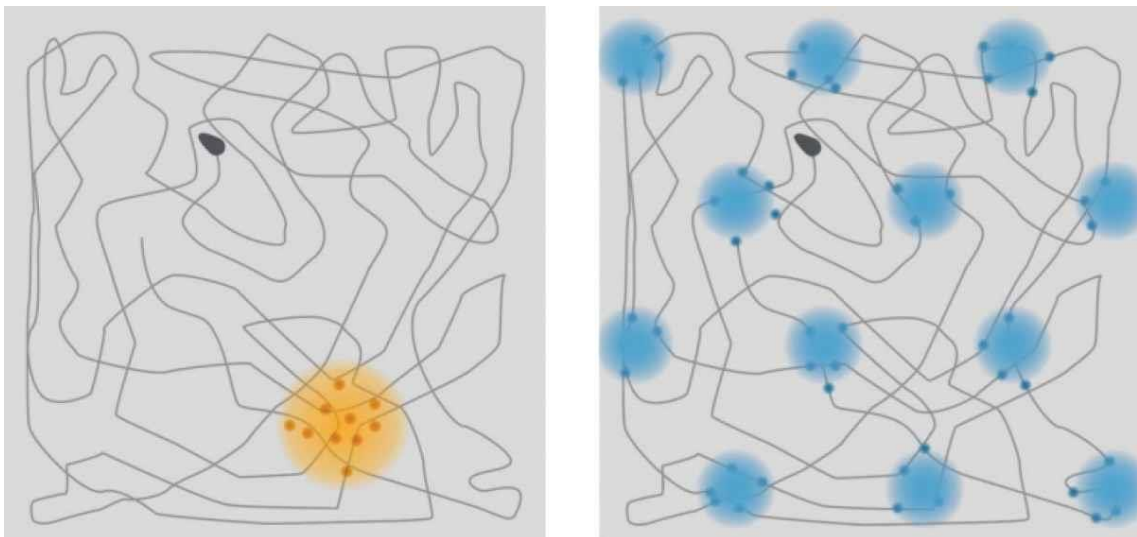


Abbildung 1.: Aktivierungsmuster von place cells und grid cells.

Der graue tropfenförmige Punkt stellt eine Ratte dar. Die dünne Linie zeigt den Weg, den die Ratte bei der Erkundung des Raumes zurückgelegt hat. Die linke Grafik zeigt die Aktivierung von "place cells", wenn eine Ratte sich an einer bestimmten Stelle im Raum aufhält. Auf der rechten Seite sieht man die regelmäßige gitterförmige Struktur, mit welcher die "grid cells" aktiviert werden, wenn eine Ratte den Raum erkundet (adaptiert von Mattias Karlén for the Nobel Prize Committee for Physiology or Medicine)

1.4 Hirnaktivierungsmuster während Navigation

Wie bereits erwähnt, existiert kein einheitliches Klassifikationsschema zur Navigation beim Menschen und insbesondere keine generelle Übereinkunft über die genauen Unterschiede der einzelnen Navigationsstrategien und -konzepte. Daraus resultieren erhebliche Schwierigkeiten bei der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen in Bezug auf die der Navigation zugrundeliegenden Hirnaktivierungsmuster.

Ein VR-basierter Navigationstest an gesunden Menschen zeigte Hirnaktivierungen gemessen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (BOLD-fMRT) im medialen occipitalen Gyrus, lateralen und medialen parietalen Regionen, dem posterioren Cingulum, dem parahippokampalen Gyrus und dem rechten Hippokampus (Gron, Wunderlich et al. 2000). Dabei scheint der parahippokampale Kortex vor allem für die Erfassung visueller Szenen wesentlich zu sein, während der retrospleniale Kortex (RSC) und der Präcuneus (PC) für die Integration der unmittelbaren Umgebung in einen übergeordneten räumlichen Kontext wesentlich sind (Epstein 2008). Darüber hinaus scheinen der RSC und PC für die Umwandlung einer egozentrischen zu einer allozentrischen Navigationsstrategie von großer Bedeutung zu sein. Dabei werden die im posterioren Parietalkortex (PPC) prozessierten Distanzen und Richtungen für egozentrische Routen in die gesamte visuelle Szenerie, welche durch die sog. „parahippocampal place area“ (PPA) bestehend aus dem parahippokampalen Kortex (PHC) und weiter dorsal gelegenen Gyrus lingualis sowie durch die sog. „occipital place area“ (OPA) entstehen kann, eingefügt (Epstein & Vass 2013; Ekstrom et al., 2014; Kamps FS et al., Cortex 2016). Diese Transformationsleistung des RSC und PC bildet die Grundlage der allozentrischen Navigation und somit der Bildung einer detailreichen sog. inneren Raumkarte im Hippokampus (Epstein et al., Nat Rev 2017; Howard LR et al., Curr Biol 2014; Javadi AH et al., Nat. Comm 2017). Zudem spielen auch Areale im Frontallappen, nämlich vor allem der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), eine sehr wichtige Rolle bei der Navigation durch die Planung von Routen und auch bei der flexiblen Änderung bzw. Anpassung solcher Routen im Bedarfsfall (Yarkoni T et al., Nat Methods 2011; Julian JB et al., Neuroimage 2012).

Die Bedeutung subkortikaler Strukturen wie dem Nucleus caudatus und Striatum, dem Thalamus und auch dem Kleinhirn für die Navigation im Raum ist nicht vollständig geklärt. Die bisherigen Erkenntnisse weisen jedoch darauf hin, dass der Ncl. caudatus/das Striatum und das Kleinhirn bei der egozentrischen Routenplanung eine wichtige Rolle spielen und eine sog. „stimulus-response-artige“ Navigationsstrategie kodieren, welche sich durch die sequentielle Aneinanderreihung von externen Landmarken

mit jeweiligen Richtungsentscheidungen (z.B. 1. Sparkasse -> rechts abbiegen; 2. Kirchturm -> links abbiegen) auszeichnet (Iaria, Petrides et al. 2003). Diese Hirnstrukturen repräsentieren somit im Wesentlichen eine nur wenig flexible und automatisierte Navigationsstrategie (Hartley, Maguire et al. 2003).

1.5 Wichtige Einflussfaktoren auf die Raumnavigation - Alter & Geschlecht

1.5.1 Alter & Navigation

Der Effekt auf die Navigationsleistung im Alter scheint stark von der Lernfähigkeit bestimmt zu sein, welche eine bestimmte Navigationsstrategie erfordert. So fanden Begega, Cienfuegos et al. (2001) in ihren Versuchen an Ratten heraus, dass die Leistung alter Ratten, wenn allozentrisch zu erwerbende Fähigkeiten gefragt waren, stark absank. Hingegen zeigten sich bei Aufgaben, für deren Bewältigung eine egozentrische Navigationsstrategie erforderlich war, keine Alterseffekte auf die Navigationsleistung. In einer VR-basierten Navigationsstudie konnten Harris and Wolbers (2012) herausarbeiten, dass mit höherem Alter der Probanden (ohne zu Grunde liegende Pathologien/Erkrankungen) Schwierigkeiten bei der "path integration" selbst in Anwesenheit von externen Landmarken auftraten. Da Entfernungen schlechter abgeschätzt werden konnten. Auch zeigte sich, dass ältere Versuchsteilnehmer nicht in der Lage waren, ihre Navigationsstrategie flexibel an die jeweiligen Erfordernisse anzupassen. Die Teilnehmer sollten in einer virtuellen Umgebung Routen erlernen (egozentrisch) und dadurch eine gute Übersicht über die gesamte Umgebung (allozentrisch) gewinnen, dieses sollte es ihnen ermöglichen, Abkürzungswege zu ermitteln und sinnvoll anzuwenden (Harris and Wolbers 2014). Diese Defizite in der flexiblen Benutzung von Navigationsstrategien könnte eine plausible Erklärung für das Nachlassen der Navigationsleistung im Alter sein. Das Vermögen, eine "cognitive map" erzeugen zu können, scheint dabei der beste prädiktive Faktor zu sein, um jemanden seiner Altersgruppe zuordnen zu können. Dies stellten Liu, Levy et al. (2011) fest, als sie drei verschiedene Altersgruppen (Alter: 18-30, 31-45, 46-67 Jahre) , auf verschiedene navigationsrelevante Fähigkeiten wie Landmarkenwiedererkennung, die Fähigkeit körperbezogene Informationen zu erfassen, sowie die Fähigkeit Verbindungen zwischen Landmarken und Körperdrehungen zu integrieren und auf diese Weise eine "cognitive map" zu bilden und anzuwenden, untersuchten. Es zeigen sich auch Veränderungen in den neuronalen Aktivitätsmustern. So ist im Vergleich zu jüngeren bei älteren Probanden die Aktivität im Hippokampus, parahippokampalen Gyrus, medialen parietalen Kortex und

dem retrosplenialen Kortex erniedrigt, aber dafür die Aktivität im anterioren Cingulum und im medialen frontalen Kortex erhöht (Moffat, Elkins et al. 2006).

1.5.2 Geschlecht & Navigation

Das Gehirn wird schon in seiner embryonalen Entwicklung durch geschlechtsspezifische Hormone beeinflusst. Die Wahrnehmung der Umwelt wird also von Anfang an durch strukturell unterschiedlich verschaltete Neurone bei Mädchen und Jungen beeinflusst (Kimura 1992). In einem Review, der den Zeitraum von 1983 bis 2003 betrachtet, fanden Coluccia and Louse (2004) heraus, dass Männer nicht in allen Studien zur räumlichen Orientierung besser abschnitten als Frauen, es jedoch keine Studie gab, in der Frauen besser abschnitten als Männer. In dieser Übersichtsarbeit zeigte sich auch, dass die Vorteile zu Gunsten der Männer vor allem in interaktiven, VR-basierten Tests deutlich wurden. Lawton (1994) stellte bei einer Befragung fest, dass Frauen zu einer Routen-basierten (d.h. egozentrischen) und Männer hingegen zu einer auf Überblickswissen basierenden (d. h. allozentrischen) Navigationsstrategie tendieren. In einer Studie, welche die neuronalen Aktivitätsmuster von Probanden, während einer Navigationsaufgabe in einer virtuellen zweidimensional orientierten Umgebung untersuchte, zeigten sich signifikant unterschiedliche Hirnaktivierungsmuster zwischen Frauen und Männern (Gron, Wunderlich et al. 2000). Geschlechtsspezifisch war bei Frauen stets der rechte parietale und rechte präfrontale Kortex und bei Männern der linke Hippokampus verstärkt aktiviert. Dies wird von den Autoren als neuronales Korrelat der geschlechtsspezifischen Unterschiede betrachtet. Sneider, Sava et al. (2011) untersuchten die Gehirnaktivität von Menschen während einer virtuellen Variante des Morris water-maze Tests und fanden während der Lernphase ebenfalls Aktivitätsunterschiede bei Männern und Frauen im rechten Hippokampus, rechten parahippokampalen Gyrus und im Cingulum, während sich in der Suchphase keine derartigen Unterschiede zeigten. Sie führten diese festgestellten Unterschiede in der Lernphase mit gesteigerten Hirnaktivierungen in sekundären visuellen Kortexarealen bei den Frauen auf die verstärkte Verwendung von Landmarken zurück.

Die Männer zeigten bessere Leistungen bei Navigationsaufgaben, Frauen hingegen hatten ein besseres Gedächtnis für Objekte (Levy, Astur et al. (2005); (Saucier, Lisoway et al. 2007). Männer scheinen bei der räumlichen Navigation, besonders in realen Umgebungen, einen Vorteil zu besitzen. Dieser Vorteil wird vor allem auf die Unterschiede in der bevorzugten Navigationsstrategie zurückgeführt, da die überwiegend von Frauen verwendete auf Routenwissen-basierende Navigationsstrategie signifikant fehleranfälliger ist.

1.6 3D-Navigation

Wir leben in einer dreidimensionalen Welt, bewegen uns als Menschen in unserem Alltag natürlicherweise meist aber nur in zwei Dimensionen fort. Die meisten Studien beschäftigen sich deshalb auch mit der Navigation in der Erd-horizontalen Ebene. Aber wie steht es mit unserer Fähigkeit zur 3D-Navigation unter Miteinbezug Erd-vertikaler Raumvektoren?

Haymann zeigte in Navigationsversuchen mit Ratten, welche in einer helixförmigen Spirale und an einer senkrechten Wand stattfanden (Abbildung 2.), dass es bei Nagern eine Anisotropie im Sinne der Zielgenauigkeit der Navigation zu Gunsten der horizontalen Raumebene gibt (Hayman, Verriotis et al. 2011). Dies scheint an den "grid cells" zu liegen, welche bei vertikalen Bewegungen zwar das gleiche Aktivierungsmuster wie bei horizontalen Bewegungen zeigten, deren „grid fields“ sich aber bei vertikaler Bewegungen derart ausdehnten, dass es zu einem Verlust der Odometry, also der Fähigkeit zur „path integration“ durch die korrekte Integration einer zurückgelegten Strecke über die benötigte Zeit kam. Ein anderer Versuch an Hunden zeigte, dass die Tiere gut in der Lage waren, in einem mehrstöckigen Hotelgebäude die richtige Zimmertür in einem Stockwerk zu finden, jedoch Schwierigkeiten dabei hatten das richtige Stockwerk zu finden und die einzelnen Stockwerke korrekt zu unterscheiden (Brandt and Dieterich 2013). In einer weiteren Studie wurden Bodenbewohner (Ratten) mit Vögeln (Kolibries) verglichen (Flores-Abreu, Hurly et al. 2014). Dabei zeigte sich, dass Ratten Ziele in der Erd-horizontalen weit besser wiederfanden, wohingegen Kolibris eine höhere Präzision in der Erd-vertikalen Ebene hatten. Dies kann nicht alleine durch die Bevorzugung der Erd-vertikalen bei normalen Flügen erklärt werden. Yartsev zeigte, dass Fledermäuse sich auf neuronaler Ebene von z.B. Ratten unterscheiden. Ihre "place cells" im Hippokampus scheinen nämlich für alle drei Achsen im Raum gleichermaßen zu kodieren (Yartsev and Ulanovsky 2013). Die "cognitive map" der Ratten hingegen scheint auf die horizontale Ebene ausgerichtet zu sein. Bei Fischen wurde beobachtet, dass Ziele in der Horizontalen und Vertikalen gleich gut angesteuert wurden. Hier spielt wahrscheinlich die Schwimmblase und der damit registrierte Wasserdruck eine sehr entscheidende Rolle (Burt de Perera and Holbrook 2012). Brandt zeigte in seiner Studie mit Mitarbeitern einer Universitätsklinik, dass das im Gehirn produzierte Modell eines großen, mehrstöckigen Hauses (Uniklinik) im Vergleich zum realen Haus verzerrt ist (Brandt, Huber et al. 2015). In den Zeigerversuchen und auch in von den Probanden angefertigten Skizzen wurde die Vertikale um 215% zu hoch und die Horizontale um 51% zu kurz dargestellt.

Jeffery stellte die Hypothese auf, dass sich der dreidimensionale Raum bei Bodenbewohnern in einer quasi planaren Weise repräsentiert. Der Raum in der Ebene der natürlichen Fortbewegung wird anders berechnet und repräsentiert, als der Raum in der orthogonalen Achse (Jeffery, Jovalekic et al. 2013). Sie nennt diese selektive Art der Strukturspeicherung "biocoded". Anstatt einer vollständig integrierten Repräsentanz des räumlichen Volumens werden von Bodenbewohnern lokale plane Fragmente zu einem Mosaik zusammengesetzt. Das Navigieren in einem dreidimensionalen Raum bedarf also keiner vollen dreidimensionalen Repräsentanz (Carbon and Hesslinger 2013).

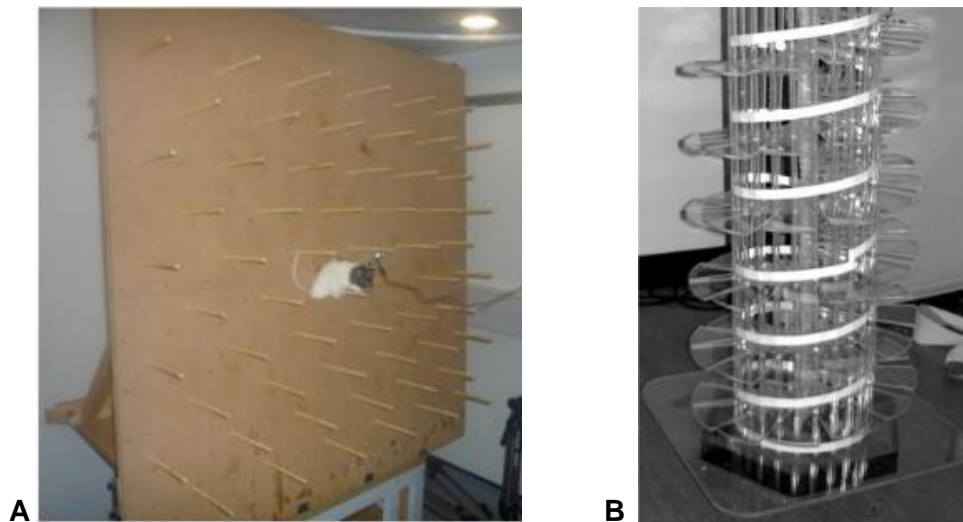


Abbildung 2.: Versuchsaufbau für Haymanns Navigationsversuche mit Ratten.

A) Die als "pegbord" bezeichnete vertikale Wand mit Stiften.

B) Die helikale Spirale.

(adaptiert aus Behavioral and Brain Sciences © Cambridge University Press 2012, Navigating in a 3D world, Kathryn J. Jeffery, Aleksandar Jovalekic, Madeleine Verriotes and Robin Hayman)

1.7 Fragestellung & Ziele der vorliegenden Arbeit

In den letzten Jahrzehnten wurde von diversen Forschungsgruppen das Navigationsverhalten von Tieren und Menschen untersucht. Die meisten Studien wurden an Nagetieren mit dem Morris water-maze Test durchgeführt. Die meisten Untersuchungen an Menschen erfolgten mittels VR- und fMRT-basierten Navigationsparadigmen. So entwickelte sich im Laufe der Zeit ein immer besseres Verständnis für die beiden wichtigen Navigationsstrategien in der Erd-horizontalen Ebene (egozentrisch und allozentrisch) und den jeweiligen zugrundeliegenden Hirnnetzwerken (egozentrisch: Ncl. cau-

datum, Kleinhirn und PPC; allozentrisch: PPA, OPA, RSC, PC und HC) sowie auch den beteiligten Neuronengruppen (place cells im Hippokampus, grid cells im entorhinalen Kortex und head direction cells im Thalamus sowie entorhinalen Kortex).

In Versuchen mit Lebewesen, die sich frei im dreidimensionalen Raum bewegen ohne Präferenz für die Erd-horizontale Ebene, zeigten sich jedoch im Vergleich zu Bodenbewohnern teilweise komplett andere Navigationsleistungen und neuronale Aktivitätsmuster, vor allem in Bezug auf die Erd-vertikale Ebene. Aus Studien mit Menschen und Hunden, die Ziele in mehrgeschossigen Gebäuden finden sollten, weiß man, dass Menschen Schwierigkeiten haben, sich in mehrgeschossigen Gebäuden, also der Erd-vertikalen Ebene, zurecht zu finden.

Die vorliegende Studie untersuchte gezielt den Unterschied zwischen Erd-horizontaler und -vertikaler Navigation beim Menschen in einer realen Umgebung. Dabei standen folgende Fragestellungen im Mittelpunkt:

- 1) Gibt es beim Menschen Unterschiede in der Navigationsleistung zwischen den beiden Ebenen?
- 2) Bedingen die Raumvektoren (horizontal vs. vertikal) ein unterschiedliches Navigationsverhalten bzw. unterschiedliche Navigationsstrategien?
- 3) Welche Hirnareale und Strukturen sind bei realer Navigation beteiligt?
- 4) Handelt es sich bei der horizontalen und vertikalen Navigation um dieselben Hirnstrukturen?

Wir postulierten dabei vergleichbar den Ergebnissen bei anderen bodenbewohnenden Spezies, dass auch beim Menschen eine Anisotropie der Navigationsleistung zu Gunsten der Erd-horizontalen Ebene vorliegt. Zudem nahmen wir an, dass bei der Erd-vertikalen Navigation das vestibuläre System eine dominantere Rolle im Vergleich zum visuellen System einnehmen könnte, verbunden mit unterschiedlichen Hirnaktivierungsmustern bei Erd-horizontaler und -vertikaler Navigation.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

In die Studie wurden 24 gesunde Rechtshänder, jeweils 12 Frauen und 12 Männer, mit einem Durchschnittsalter von 54.0 ± 8.9 Jahren nach standardisierten Untersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen eingeschlossen.

Im Folgenden sind die entsprechenden Kontraindikationen zum Studieneinschluss detailliert aufgeführt:

- 1) Visus $< 0,1$; festgestellt anamnestisch sowie in der orientierenden klinischen Untersuchung.
- 2) Ausschluss eines uni- oder bilateralen vestibulären Defizits mittels Kopimpulstest nach Halmagyi
- 3) Ausschluss einer klinisch relevanten Polyneuropathie bzw. sensibel-afferenten Ataxie (d.h. Pallhypästhesie $< 5/8$ bzw. pathologischer Romberg-Stehversuch mit relevanter Standunsicherheit nach Augenschluss)
- 4) Ausschluss relevanter kognitiver Defizite anhand des CERAD-Tests (z-Werte $< -1,5$ in mindestens einer Domäne)
- 5) Ausschluss einer Raumforderung, einer signifikanten Atrophie oder relevanten Mikroangiopathie mittels MRT des Schädels
- 6) Ausschluss relevanter psychiatrischer Vorerkrankungen wie einer Depression, einer bipolaren affektiven Störung oder Psychose
- 7) Ausschluss eines Diabetes mellitus mittels Anamnese sowie einmaliger Blutzuckermessung in nüchternen Zustand (Blutzucker < 110 mg/dl)

Alle Studienteilnehmer willigten nach entsprechender Aufklärung über die Studie schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität und vom Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 F 18-Fluor-Desoxyglukose (F18-FDG) PET Bildgebung des Gehirns

Mittels FDG-PET lässt sich direkt der zerebrale Glucosestoffwechsel und auf diese Weise der Glucosemetabolismus in den Nervenzellen messen. Denn die intravenös injizierte und mittels Fluor radioaktiv markierte Glucose wird mittels Glucosetransporter in die aktivierten Nervenzellen aufgenommen. Im Vergleich zu herkömmlicher Glucose ist beim verwendeten PET-Tracer F18-Fluor-Desoxyglukose eine Hydroxygruppe der Glucose durch das Radionuklid ^{18}F ersetzt und die vom Radionuklid ^{18}F abgegebenen Positronen können mittels eines PET-Scanners detektiert und dann weiter zeitlich-räumlich analysiert werden. Wichtig bei der PET-Bildgebung mittels FDG ist, dass die in die Nervenzellen aufgenommene FDG phosphoryliert wird und sich in den aktiven Nervenzellen anreichert, was als "metabolic trapping" bezeichnet wird (Sokoloff 1977, Phelps, Huang et al. 1979). Ca. 10 Minuten nach der Injektion ist die Aktivität des FDG-6-Phosphat im Gehirngewebe in den aktiven Nervenzellen derart hoch, so dass die Restaktivität im Blut bei der Messung vernachlässigt werden kann. Nach ca. 90 Minuten wird ein Plateau erreicht, das anschließend mit einer Halbwertszeit von 109,7 Minuten zerfällt (Phelps, Huang et al. 1979). Dies bedeutet, dass der verwendete PET-Tracer FDG eine sehr gute Abschätzung der neuronalen Aktivierungen innerhalb der ersten 10 Minuten nach dessen Injektion anzeigt.

Durch den Zerfall eines Radiopharmakons, in unserem Fall F18-Fluor-Desoxyglukose, werden Neutrinos und Positronen emittiert. Trifft ein Positron auf ein Elektron kommt es zur Annihilation. Es entsteht Gammastrahlung in Form von zwei sich im Winkel von fast 180° voneinander wegbewegenden Photonen, die jeweils eine Energie von 511 keV besitzen. Die Detektoren, welche ringförmig um die Stelle des Emitterzentrums positioniert sind, werden durch die Photonen angeregt. Sie bestehen aus Kristallen, welche kurz aufblitzen, wenn sie getroffen werden. Diese Blitze werden wiederum von Photomultipliern registriert. Werden zwei gekoppelte, gegenüberliegende Detektoren gleichzeitig (koinzident), innerhalb weniger Nanosekunden, von Photonen getroffen, wird dieses Ereignis registriert. Um aus den Koinzidenzereignissen dann Bilddaten zu generieren, werden verschiedene Akquisitionsmodi benutzt.

Um die Hirnaktivierungsmuster während der realen Navigationsversuche zu analysieren, wurden alle teilnehmenden Probanden mittels FDG-PET untersucht. Dabei erhielt die eine Hälfte der Probanden ($n=12$) eine FDG-PET-Untersuchung während horizontaler Navigation, die andere Hälfte ($n=12$) während vertikaler Navigation. Zusätzlich erhielten alle Teilnehmer an einem separaten Tag eine zweite FDG-PET-Untersuchung

während zehnminütiger stereotyper Lokomotion ohne die Ausführung einer Navigationsaufgabe, um so Lokomotions-spezifische Hirnaktivierungen erfassen zu können und somit mittels entsprechender Korrekturen die Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen zu erhalten. Analog zur PET-Bildgebung während der Navigationsaufgabe erhielt die eine Hälfte der Probanden ein solches Lokomotions-PET während horizontaler und die andere Hälfte der Probanden während vertikaler Lokomotion.

Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der FDG-Injektionen mindestens 6 Stunden nüchtern, eine prädiabetische Stoffwechsellage oder ein manifester Diabetes mellitus wurde mittels entsprechender Blutzuckermessungen vor der FDG-Injektion ausgeschlossen (Ausschluss bei Nüchtern-Blutzuckerwerten von > 110 mg/dl). Der Tracer FDG wurde dann unmittelbar vor dem zehnminütigen Navigationsparadigma bzw. der zehnminütigen Lokomotionsphase (horizontal oder vertikal) injiziert (für die Methode siehe la Fougère, Zwergal et al. 2010). Zwischen der Navigationstestung und der separaten stereotypen Lokomotion lagen bei jedem Probanden 4 Wochen.

Zur Erzeugung der PET-Datensätze wurde ein ECAT EXAT HR+ PET Scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) verwendet. Der Scanner nimmt kontinuierlich 63 transaxiale Ebenen auf und deckt dabei gleichzeitig 15,5 cm der axialen Ansicht ab. Die transaxiale und axiale Auflösung (halbe Weite bei halbem Maximum) des PET Systems war 4,6 und 4,0 mm, respektive 4,8 und 5,4 mm im Zentrum, bei einem Radialversatz von 10 cm. Der Kopf des Probanden wurde ordnungsgemäß gelagert und in der Mitte des Gantries positioniert. Die Aufnahmen bestehen aus 3 Frames (10 Minuten pro Frame, 3-D Erfassung) und decken den Zeitraum von 30 bis 60 Minuten nach der Injektion ab. Um die Scans zu erzeugen, wurde eine rotierende ^{68}Ge Punktquelle benutzt. Für die weitere Auswertung wurden die drei 10-Minuten-Frames zu einem Singleframe zusammengerechnet, um ein Bild über die kompletten 30 Minuten der Erfassung zu erhalten. Die Bilder wurden als 128x128 Matrix von 2x2 mm Voxels, unter Verwendung eines Hann-Filters mit einer Cutoff-Frequenz von 0,5 Nyquist und Korrektur für Random, Dead Time, Scatter und Attenuation, rekonstruiert. Ein Hann Filter wird bei der Rekonstruktion von PET Bildern routinemäßig benutzt, um die Bilder zu glätten und den Rauschabstand zu vergrößern, indem man das Hintergrundrauschen herausfiltert. Die rekonstruierten ^{18}F -FDG Bilder wurden zur Weiterbearbeitung in das NIfTI Format umgewandelt. Die Schichtdicke der erhaltenen PET Bilder beträgt 2x2x2,4 mm (axial, koronar und sagittal).

2.2.2 Blickerfassendes Kopfkamera-System (Eye-Tracking-System)

Unter Eye Tracking versteht man die Aufzeichnung und Analyse von Augenbewegungen, d.h. Blickfixationen, Sakkaden und Regression.

Unter Blickfixationen versteht man das gezielte Betrachten eines Objekts mit dem Punkt des schärfsten Sehens, der Fovea centralis (Abbildung 3.).

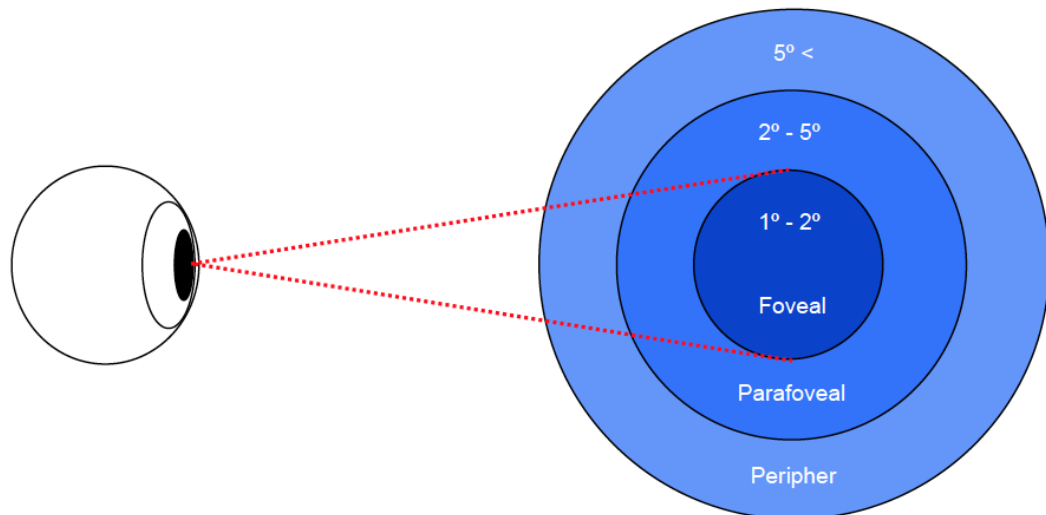


Abbildung 3.: Bild des schärfsten Sehens

Bild des schärfsten Sehens = Ziel der Fixation = Punkt der Aufmerksamkeit
(adaptiert aus Lehrbüchern der Physiologie)

Nur während der zielgerichteten Blickfixation ist eine Informationsaufnahme möglich. So zeigte Yarbus 1967, dass je nach Interesse andere Informationen durch Fixation im selben Bild gesucht werden (Abbildung 4.). Die Aufmerksamkeit ist auf den fovealen Wahrnehmungsbereich gerichtet. Dies ist besonders wichtig bei Suchaufgaben.

So kann von der Fixation auf den Punkt der Aufmerksamkeit geschlossen werden und von der Fixationsdauer auf das Interesse an der Information (Hooge and Erkelens 1998). Durch die Suppression während der Sakkade wird erst ab einer minimalen Fixationsdauer von 100 ms von einer Fixation gesprochen, da ca. 30-40 Millisekunden vor und bis zu 100-120 Millisekunden nach dem Start einer Sakkade keine visuelle Informationsverarbeitung stattfindet (Thiele, Henning et al. 2002).

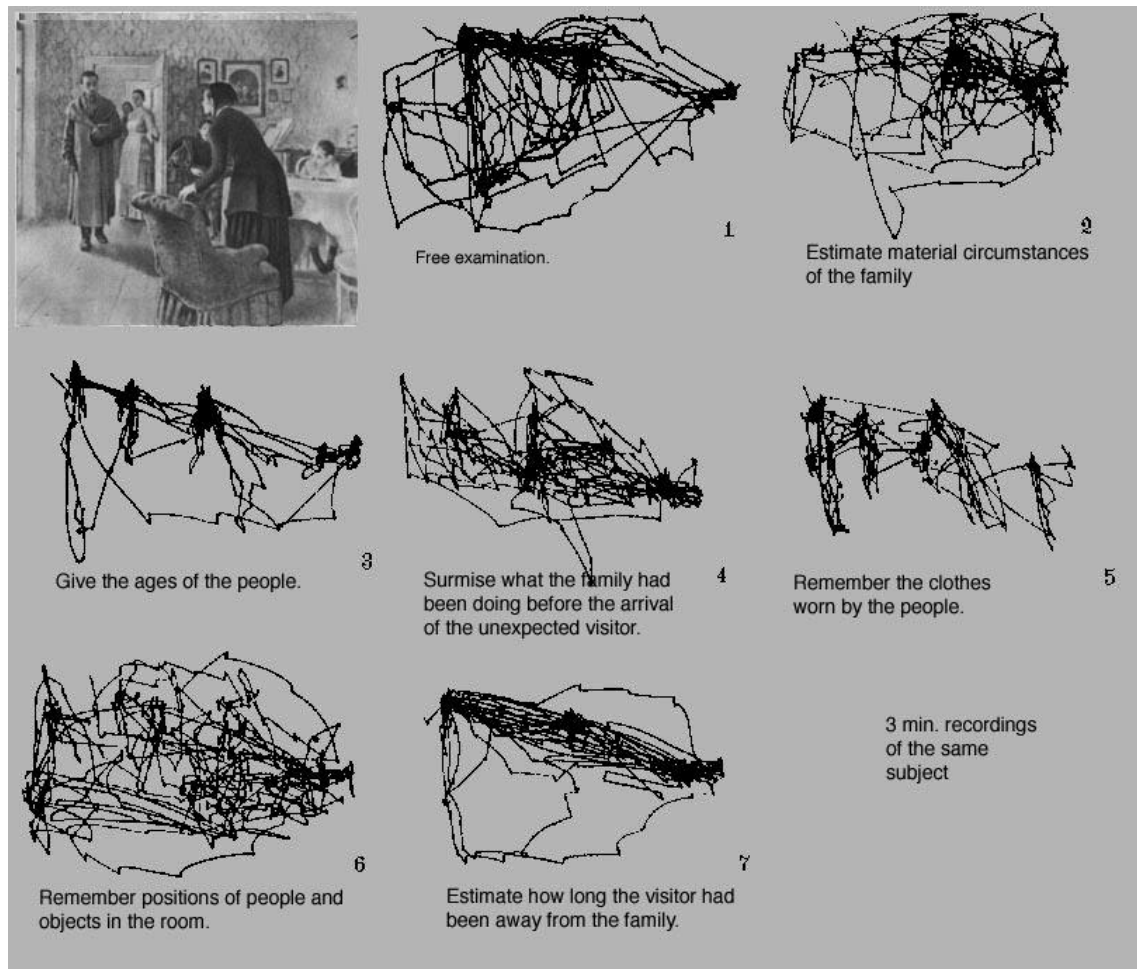


Abbildung 4.: Wie gezielte Suche unsere Augenbewegungen verändert.

Unter den Nummern 1 bis 7 sind die Voraussetzungen genannt, unter denen die Probanden das Bild links oben betrachten sollten. Dabei wurden die Augenbewegungen als Linie aufgezeichnet. (adaptiert aus Yarbus al .(1967). "eye movements and vision").

Das binokuläre Gesichtsfeld eines Erwachsenen hat horizontal eine Ausdehnung von ungefähr 180° und vertikal eine Ausdehnung von ca. 60° nach oben und 70° nach unten. Der Bereich des scharfen Sehens bei der Fixation beträgt aber nur $1-2^\circ$. Um größere Bereiche wahrzunehmen, muss sich das Auge also bewegen. Diese Einstellungsbewegungen nennt man Sakkaden, sie dienen der Ausrichtung des Auges zwischen zwei Fixationen und können Geschwindigkeiten von bis zu $1000^\circ/\text{sec}$ erreichen. Durchschnittlich führt der Mensch 2-3 Sakkaden/sec aus.

Unsere Wahrnehmung (Fixation) springt normalerweise unwillkürlich auf den Ort einer Veränderung, z.B. Bewegung. Demgegenüber stehen willentlich ausgeführte Sakkaden, die gezielten, erlernten Handlungsplänen folgen, um zum Beispiel die Umgebung genauer zu erfassen.

Daneben gibt es noch andere Formen der Augenbewegung. So kann das Auge mit einer Folgebewegung sich langsam bewegenden Objekten ohne Sakkaden folgen. Um Objekte in verschiedenen Entfernungen wahrnehmen zu können, müssen Vergenzbewegungen ausgeführt werden und um Kopfbewegungen ausgleichen zu können, gibt es Vestibularbewegungen.

Das EyeSeeCam Eye-Tracking-System, welches in dieser Studie verwendet wurde, ist eine Entwicklung des Instituts für klinische Neurowissenschaften der LMU. Das System besteht aus drei Kameras in einem leichten, stabilen Gestell, welches mit zwei breiten Gummibändern, wie eine "headlight" für Fahrradfahrer, an der Stirn befestigt wird (Abbildung 5 B). Zwei Infrarotkameras nehmen dabei die Augenbewegungen über transparente Spiegel auf. Die dritte Kamera, eine Weitwinkelkamera, dient als "point of view"-Kamera und zeichnet die Umgebung vor dem Probanden auf (Abbildung 5.). Die Datenübertragung und Stromversorgung erfolgt über ein "fire wire"-Kabel (6-Pin IEEE 1394) auf ein MacBook (Apple), welches der Proband in einer Tasche mitführt. In das Gehäuse der "point of view"-Kamera ist ein Lasersystem integriert, welches dem kalibrieren der Kamera auf die Blickrichtung des Probanden dient. Über eine drahtlose WLAN-Verbindung wird der Bildschirm des MacBooks auf ein iPad (Apple) übertragen, so dass man gewissermaßen online die Aufzeichnungen überwachen und steuern kann.

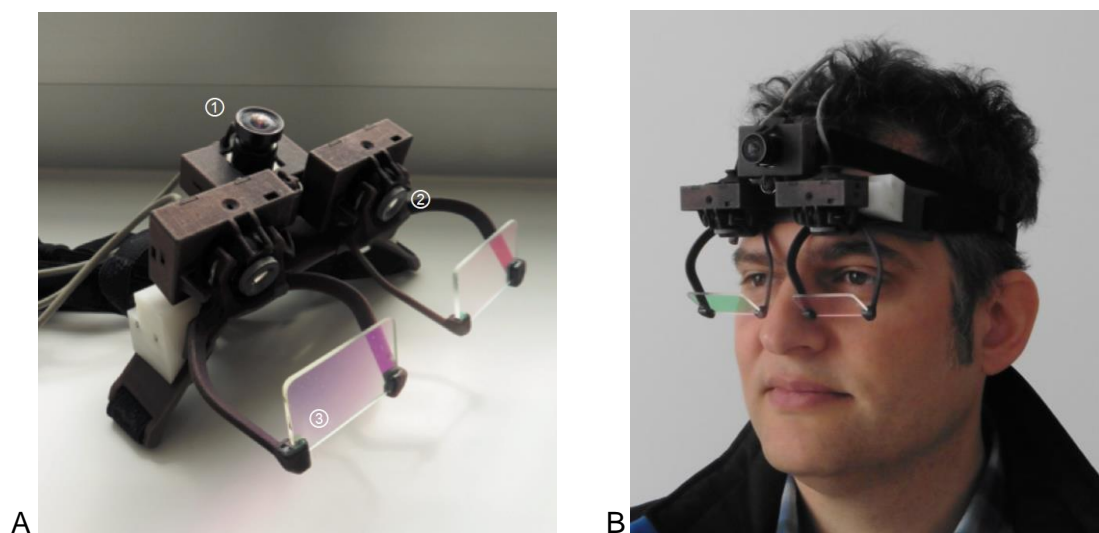


Abbildung 5. A/B: Das EyeSeeCam System

A) Links: EyeSeeCam `head mount` 1. Die "point of view" Kamera zeigt in die Blickrichtung des Probanden. 2. Die Infrarotkameras zeichnen die Augenbewegungen über die semipermeablen Spiegel 3. auf.

B) Rechts: EyeSeeCam im Einsatz bei einem Probanden.

Die EyeSeeCam Software ist speziell für das EyeSeeCam Kopfkamerasystem vom gleichen Forschungsteam der LMU entwickelt worden. Mit Hilfe der Steuersoftware kann jeder der drei Kamerastreams einzeln betrachtet werden. Die Kameras können so einzeln justiert und viele Parameter den individuellen Bedürfnissen angepasst werden. Die Pupille wird über den Kontrastunterschied zur Iris ermittelt (Pupille = dunkel; Iris = hell). Die Software errechnet dann die Pupillenmitte. Über die zu Beginn jeder Untersuchung durchgeführte Kalibrierung und über geometrische Analysen berechnet ein Algorithmus aus der Verformung der Pupillen die Blickrichtung und Blickachse für jedes einzelne Frame, für jedes Auge getrennt. Zudem werden auch Fehlerkorrekturen durchgeführt, wie sie zum Beispiel durch Lichtreflexe entstehen können (Schneider, Villgratner et al. 2009, Jwo, Tseng et al. 2011).

Zu Beginn jedes Navigationsversuches wurde der Teilnehmer am Ort des Versuchstarts mit dem EyeSeeCam System ausgestattet und das System kalibriert. Dem Probanden wurde dazu die EyeSeeCam aufgesetzt und mit zwei Gummibändern am Kopf fixiert, so dass diese nicht mehr verrutschen konnte (Abbildung 5). Dann wurde die EyeSeeCam mit dem MacBook verbunden, die EyeSeeCam Software gestartet und eine WLAN Verbindung zum iPad hergestellt. Auf dem iPad wurde mit Hilfe der Software "Sreens" (Evodia, Montréal, Kanada) der Bildschirm des MacBooks dargestellt und das MacBook so ferngesteuert. Um das MacBook, ohne den Standby Modus zu aktivieren, schließen zu können, wurde die Software InsomniaX (Semaja2) benutzt. Unter Kontrolle der Videostreams auf dem iPad wurden die beiden Infrarotkameras auf die Augen justiert. Das Gebiet in dem die Software die Pupille detektieren soll wurde als "Region of interest" begrenzt. In diesem Gebiet suchte die Trackingsoftware einen dunklen Punkt = Pupille. So konnten Fehler minimiert werden, die durch falsche Detektion dunkler Areale, zum Beispiel der Augenwinkel, entstehen können. Waren die Augenkameras eingerichtet, musste die "point of view" Kamera kalibriert werden. Dazu wurde der Laser eingeschaltet, der ein Gitter aus 3x3 Punkten auf die Wand vor dem Probanden projizierte. Die Kalibrierung wurde gestartet und der Teilnehmer schaute nacheinander auf die Punkte an der Wand. Auf dem iPad konnte das Ergebnis überprüft werden und gegebenenfalls eine erneute Kalibrierung erfolgen. Die Kalibrierung war erfolgreich, wenn das rote Kreuz, welches die Fixation markierte, genau über den projizierten Punkten an der Wand lag.

2.3 Studienablauf

Alle Probanden absolvierten jeweils an separaten Versuchstagen das Erd-horizontale und -vertikale Navigationsparadigma in realer Umgebung sowie an ebenfalls jeweils separaten Versuchstagen stereotype Lokomotion in der horizontalen und vertikalen Ebene. Die eine Hälfte der Gesamtgruppe (n=12) erhielt während der Navigationstestung in horizontaler Ebene und während horizontaler Lokomotion eine FDG-PET-Untersuchung zur Darstellung der Hirnaktivierungen, die andere Hälfte der Gruppe (n=12) erhielt die FDG-PET-Bildgebung während vertikaler Navigation und Lokomotion. (siehe Abbildung 6.)

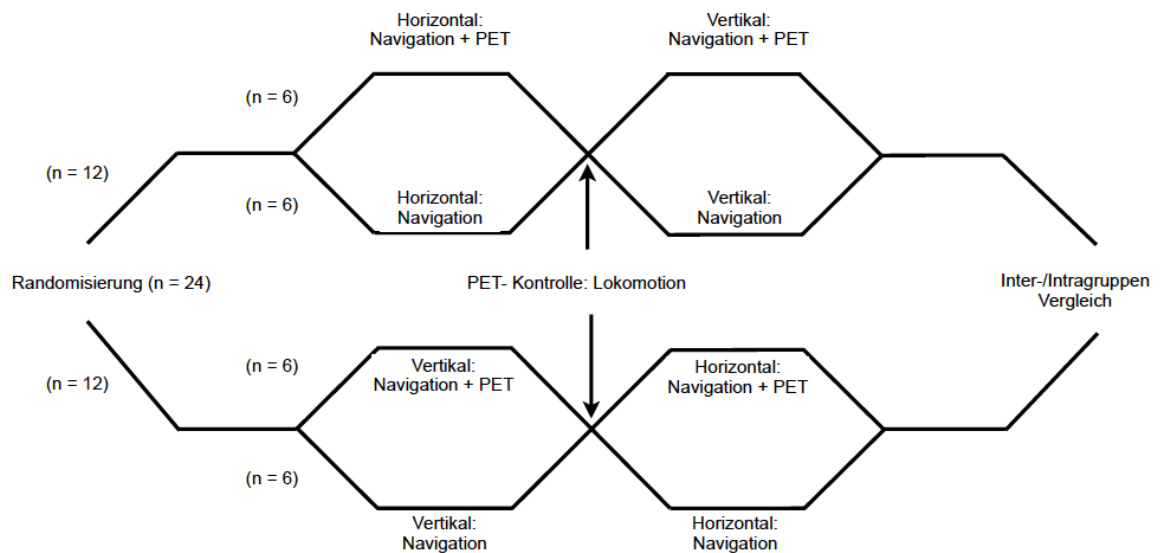


Abbildung 6.: Studiendesign

An der Studie nahmen 24 gesunde Probanden teil. Eine Hälfte der randomisierten Probanden führte zuerst den horizontalen Navigationsversuch und 3 Monate später den vertikalen Navigationsversuch durch. Die andere Hälfte führte die Versuche in umgekehrter Reihenfolge durch. Um die neuronalen Aktivierungsmuster im Gehirn während der Navigationsversuche zu untersuchen, wurde bei der einen Hälfte der Teilnehmer eine ^{18}F -FDG-PET Bildgebung während des horizontalen und bei der anderen Hälfte während des vertikalen realen Navigationsparadigmas durchgeführt (jeweils 6 in der ersten und zweiten Session). Um Lokomotions-spezifische Hirnaktivierungen zu eliminieren und so möglichst die rein navigations-spezifischen Hirnaktivierungen darzustellen, absolvierten alle Studienteilnehmer zusätzlich eine FDG-PET-Untersuchung während stereotyper Lokomotion ohne Navigationsaufgabe (10 Min) entweder in der Erd-horizontalen oder Erd-vertikalen Ebene.

2.3.1 Navigationstestung in realer Umgebung

2.3.1.1 Reales Navigationsparadigma in der Erd-horizontalen Ebene

Das Erd-horizontale Navigationsparadigma fand in der nuklearmedizinischen Poliklinik statt. In der *Explorationsphase* (10 Minuten Dauer) zeigte der Versuchsleiter den Probanden ausgehend von einem fixen Startpunkt die genaue Lokalisation fünf fixer Navigationsziele (Ball-Pilz-Blume-Zug-Haus) in fortlaufender Reihenfolge. In der *Navigationsphase* (10 Minuten Dauer) war es die Aufgabe der Probanden die Navigationsziele in pseudorandomisierter Reihenfolge wiederzufinden. Alle klaren Weghinweise wurden verdeckt. Um die Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen zu detektieren, erhielt die Hälfte der Gesamtgruppe (n=12) ein FDG-PET und es wurde unmittelbar vor der zehnminütigen Navigationsphase FDG injiziert. Entsprechend der Kinetik des Tracers FDG war somit eine Erfassung der während der zehnminütigen Navigationsaufgabe aktivierten Nervenzellen und damit Hirnareale möglich. Mittels der Blick-gesteuerten Kopfkamera (EyeSeeCam / Eye Tracking System) wurden das visuelle Explorationsverhalten und die zurückgelegte Wegtrajektorie während der Explorations- und Navigationsphase aufgezeichnet, um so posthoc Auswertungen der Navigationsleistung sowie des Navigationsverhaltens und der Navigationsstrategie durchführen zu können.

2.3.1.2 Reales Navigationsparadigma in der Erd-vertikalen Ebene

Für das vertikale Navigationsparadigma nutzten wir ein Treppenhaus mit 15 Stockwerken (siehe Abbildung 7.). Analog zum Erd-horizontalen Navigationsparadigma wurden auch dort fünf Navigationsziele hinter geschlossenen und undurchsichtigen Türen auf verschiedenen Stockwerken versteckt. Alle Hinweise wie Stockwerksnummern ect. wurden abgehängt. Der Startpunkt des Navigationsparadigmas war fix und lag im 7. Stock, jedoch ohne dass die Probanden die Stockwerksnummer wussten. So sollte verhindert werden, dass die Probanden einfach die Stockwerke während der Explorationsphase (10 Minuten Dauer) abzählten. Der Ablauf der Explorations- und unmittelbar sich anschließenden Navigationsphase war analog zum Erd-horizontalen Paradigma mit ebenfalls Pseudorandomisierung der Navigationsziele sowie einer Dauer des Navigationstests von 10 Minuten (siehe Abbildung 7.). Die andere Hälfte der Gesamtgruppe (n=12), welche keine FDG-PET-Messung während der Erd-horizontalen Navigation erhielt, erhielt diese während der Erd-vertikalen Navigation mit identischem zeitlichen Ablauf zur FDG-PET-Messung während horizontaler Navigation. Ebenfalls analog zum horizontalen Navigationsparadigma wurden mittels der Blick-gesteuerten Kopfkamera (EyeSeeCam / Eye Tracking System) das visuelle Explorationsverhalten und die zu-

rückgelegte Wegtrajektorie während der Explorations- und Navigationsphase aufgezeichnet, um so posthoc Auswertungen der Navigationsleistung sowie des Navigationsverhaltens und der Navigationsstrategie durchführen zu können.

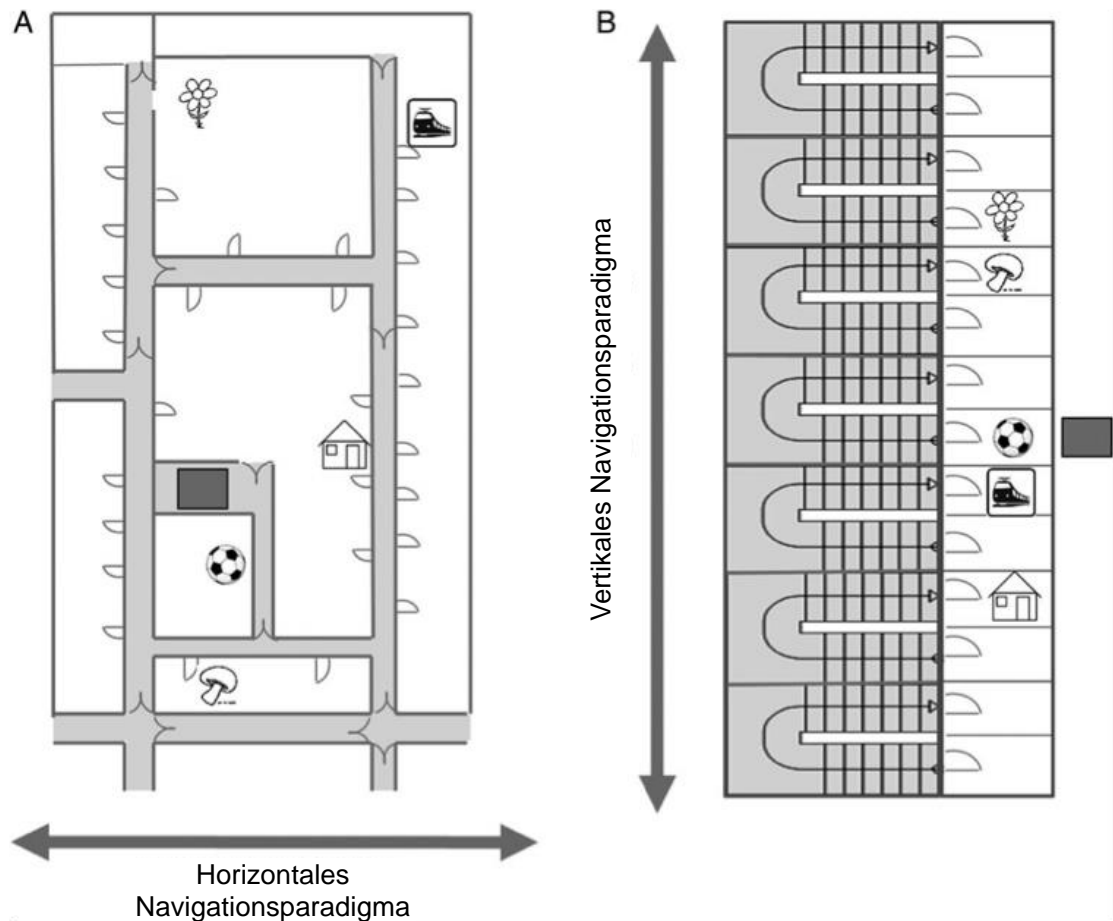


Abbildung 7. A/B: Schematische Darstellung der Versuchsumgebung für die Navigationsversuche.

A) Das Versuchsparadigma für die Erd-horizontale Navigation fand in einer komplexen, ebenen Umgebung statt. Es wurden 5 Ziele (Ball, Pilz, Blume, Zug, Haus) an verschiedenen fixen Stellen platziert.

B) Für das Erd-vertikale Versuchsparadigma wurden die gleichen Ziele in einem Treppenhaus mit 15 Stockwerken platziert.

2.3.1.3 Stereotype Lokomotion

Alle Probanden absolvierten an separaten Tagen jeweils auch ein stereotypes Lokomotionsparadigma sowohl in Erd-horizontaler als auch Erd-vertikaler Ebene. Dabei bestand die stereotype Lokomotion analog zu den Navigationsexperimenten aus einer Vorphase über 10 Minuten gefolgt von der eigentlichen Lokomotionsphase mit ebenfalls einer Dauer von 10 Minuten. Zur Messung der Hirnaktivierungen mittels FDG-PET erhielt analog zum Vorgehen bei den Navigationsexperimenten die eine Hälfte der

Gruppe eine FDG-PET-Bildgebung während horizontaler Lokomotion und die andere Hälfte der Gruppe während vertikaler Lokomotion. Auch der Versuchsablauf mit dem Zeitpunkt der FDG-Injektion war identisch zu den Navigationsversuchen und fand unmittelbar nach der Vorphase und vor Beginn der eigentlichen zehnminütigen Lokomotion statt. Die Lokomotionsversuche fanden in anderen Umgebungen statt als die Navigationsversuche, um so eine Beeinflussung der Navigationsleistungen zu verhindern. Stereotype Lokomotion bedeutete, dass die Probanden mit selbstgewählter Geschwindigkeit bei offenen Augen eine horizontale Wegstrecke bzw. eine definierte, überwiegend vertikal orientierte Wegstrecke im Treppenhaus über 10 Minuten wiederholt auf- und abgingen und dazu angehalten waren, sich rein auf das Gehen zu konzentrieren und an das Gehen zu denken.

2.4 Statistische Datenanalyse

2.4.1 Navigationsleistung

Bei allen Probanden wurden die entsprechenden Erfolgsraten (gefundene Items/Items gesamt) sowie die Fehlerraten (nicht gefundene Items/Items gesamt) während Erd-horizontaler und –vertikaler Navigation erfasst. Zum statistischen Vergleich der erhobenen Erfolgs- und Fehlerraten während Erd-horizontaler und –vertikaler Navigation wurde ein Zweistichproben-t-Test verwendet.

2.4.2 Visuelles Explorationsverhalten und zurückgelegte Wegtrajektorie

Um die Hauptblickbereiche zu lokalisieren, wurde für jede Fixation und Kopfposition ein Kreis mit 5 Grad im Durchmesser bestimmt, wobei die Rohdaten der Augenbewegungen in der x und y Achse in Grad umgerechnet wurden. Aus diesen Daten konnten die Blickfixationen auch graphisch dargestellt werden (Abbildung 11.). Die Analysen wurden mit der MATLAB 2012a Software und auf der Grundlage von Algorithmen, welche von Stuart vorgeschlagen wurden, durchgeführt. Die Zeitserien wurden auf 50 Hz heruntergerechnet und nach geschwindigkeitsbezogenen Kriterien gefiltert. Die Gesamtdistanz, welche bei einem Blick überbrückt wurde, ist definiert als:

$$\text{Distanz} = \sqrt{(x_{t1} - x_{t2})^2 + (y_{t1} - y_{t2})^2}$$

wobei t1 und t2 Zeitpunkte darstellen. Die Geschwindigkeit wurde als Distanz/Zeit berechnet. Die Beschleunigung wurde aus (Geschwindigkeit_{t1} - Geschwindigkeit_{t2})/Zeit berechnet. Artefakte durch Blinzeln und Zittern wurden in den Videos definiert als Geschwindigkeit über 1000 Grad/sec oder Beschleunigung über 1 00 000 Grad /sec. Die-

se Artefakte wurden durch lineare Interpolation herausgerechnet. Sakkaden wurden definiert als Geschwindigkeiten von über 240 Grad/sec (5 Grad). Auch wurde eine Beschleunigungsgrenze von über 3000 Grad/sec² bei einer maximal zulässigen Dauer von 100 ms, gesetzt. Fixationen wurden als Ereignisse mit einer Dauer von mehr als 100 ms und einer Geschwindigkeits- und Beschleunigungsbegrenzung von < 240 Grad/s und 3000 Grad/sec² definiert, beziehungsweise als solche gewertet, wenn die x und y Größenordnung und die Richtung eines Blicks mit der Spitze der Sakkadengeschwindigkeit und der mittleren Fixationszeit übereinstimmten. Die Sakkaden wurden in Gruppen von 20 Grad eingeteilt und in einem Windrosenplott (Richtung und Frequenz jeder Gruppe) dargestellt. Darüber hinaus wurde die Distanz der Augen- und Kopfbewegungen, die durchschnittliche Geschwindigkeit und der Blick-Bewegungsbereich berechnet. Die Sakkaden- und Fixationszahl, die Frequenz, die Geschwindigkeit und der Zeitverlauf wurden ebenfalls berechnet.

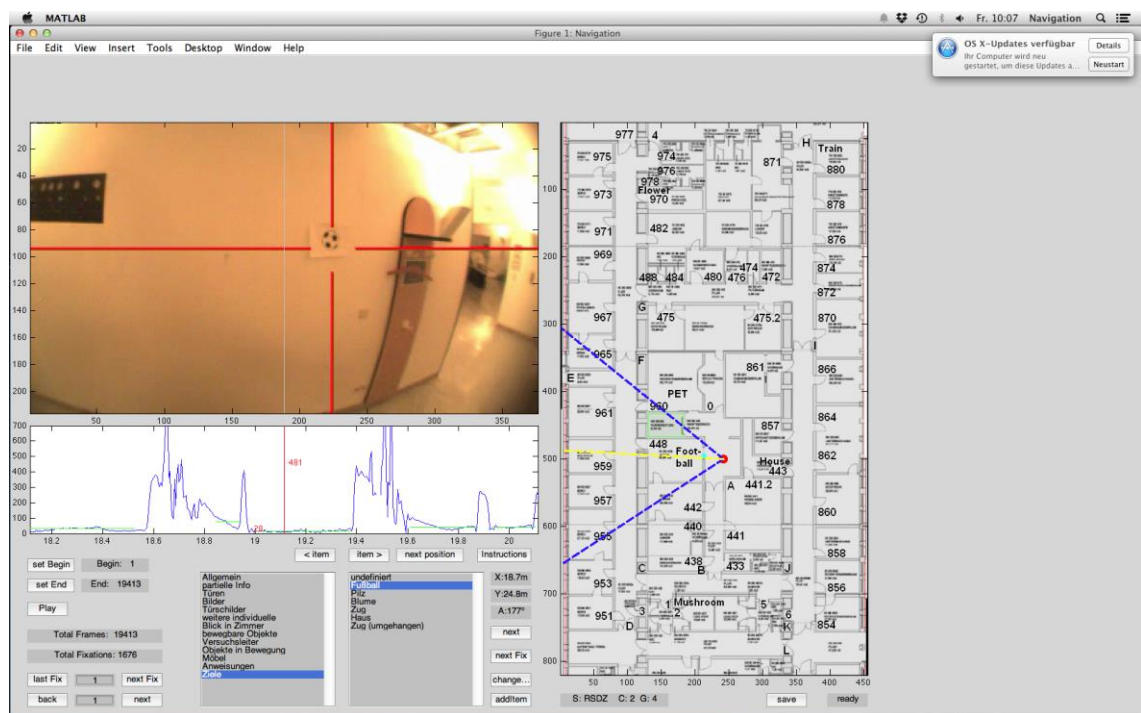


Abbildung 8.: Exemplarischer Screenshot der Auswertungssoftware für die horizontale Navigation.

Rechts: Für jede Fixation wurden die Position (roter Punkt) des Probanden im Raum und seine Blickrichtung (gelbe gestrichelte Linie) in den Lageplan eingetragen.

Links Oben: Das rote Kreuz markiert das Fixationsziel, in diesem Fenster wird jede Fixation als Standbild gezeigt.

Links Mitte: Diese Fenster zeigt die Geschwindigkeiten und die Dauer der Augenbewegungen bzw. Fixationen an.

Links Unten: Diverse Steuer- und Auswertfelder.

Neben der grundlegenden Analyse der Augenbewegungsdaten, wurden weitere detaillierte Analysen der aufgezeichneten Eye-Tracking-Daten durchgeführt. Dazu wurden alle Fixationen in zwei Hauptkategorien eingeteilt:

1. Fixationen auf sich nicht bewegende Objekte, welche sich deutlich von der Umgebung abheben und geeignet erscheinen, als Landmarke zur räumlichen Orientierung zu dienen (z.B. Möbel, Bilder, usw.)
2. Fixationen, welche nicht auf Objekte gerichtet sind (z.B. Wände, Boden, Decke, usw.) und experimentspezifische Fixationen (z.B. Versuchsleiter, Ziele, usw.), die nicht wesentlich der Orientierung im Raum dienen können.

In einem zweiten Schritt wurde die komplette Anzahl an Fixationen auf alle Objekte auf der Basis der Annotation der Fixationen auf einzelne Objekte berechnet.

Schlussendlich wurde eine Gesamtübersicht der Fixationen, sowohl für den horizontalen, wie auch für den vertikalen Versuchsaufbau dargestellt. Es wurden schematische Zeichnungen angefertigt, um die genauen Positionen der Objekte und die Frequenz der Fixationen auf diese während der räumlichen Orientierung zu verdeutlichen.

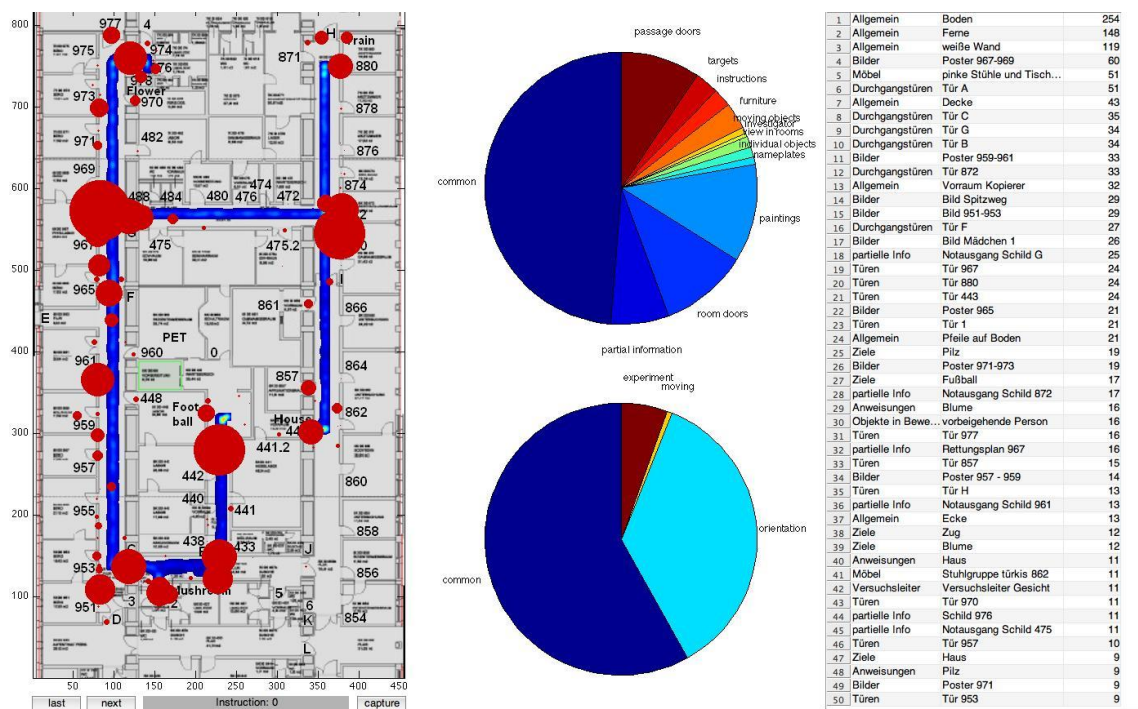


Abbildung 9.: Graphische Darstellung und tabellarische Auswertung eines individuellen horizontalen Navigationsversuchs.

Links: Lageplan mit gewichteten Fixationen (je größer der rote Punkt, desto häufiger wurde die Landmarke fixiert), die gegangenen Strecken sind blau markiert.

Mitte und Rechts: Anzahl der Fixationen auf die verschiedenen Landmarken, graphisch und als Tabelle.

Sämtliche folgende statistische Analysen wurden mit dem Statistical Package for Social Sciences (IBM,SPSS 22) durchgeführt:

1. Die Gesamtanzahl von Fixationen auf Landmarken während der Exploration und Navigation, sowohl bei den horizontalen, wie auch bei den vertikalen Versuchen (2-way ANOVA).
2. Das Verhältnis der kompletten Anzahl von Fixationen auf Landmarken zu der kompletten Anzahl an Fixationen während der horizontalen und vertikalen Versuche (Kruskal-Wallis Test).
3. Das Verhältnis der kompletten Anzahl von Fixationen auf Landmarken zu allen als solche erkannten Landmarken während der Exploration und Navigation bei den horizontalen und vertikalen Versuchen (Kruskal-Wallis Test).

Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant erachtet bei $p < 0,05$.

2.4.3 Hirnaktivierungsmuster mittels FDG-PET Bildgebung

Die Datenprozessierung und statistische Auswertung wurde mit der SPM5 Software, (statistical parametric mapping software, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) welches in Matlab 7.1 (MathWorks) integriert ist, durchgeführt. Alle rekonstruierten [^{18}F]-FDG PET Bilder des Gehirns wurden linear auf eine SPM T1 Standard Vorlage mit einer Voxel Größe von 0,86 x 0,86 x 0,7 mm (axial, koronar und sagittal), unter Nutzung der automatisierten Algorithmen, welche in SPM5 integriert sind, übertragen. Die anatomischen MR Bilder des Gehirns wurden räumlich auf die Montreal Neurological Institute (MNI, McGill University, Montreal, QC, Canada) Standard Vorlage genormt. Dies geschah unter Benutzung einer passenden Transformation (12 parameters für rigid transformations), wobei die Parameter auf die übertragenen [^{18}F]-FDG PET Bilder angepasst wurden. Alle in dieser Arbeit aufgeführten stereotaktischen Koordinaten beziehen sich auf das MNI Koordinatensystem. Die räumlich genormten Bilder wurden mit einem Gauss Filter (FWHM 12 mm) geblurred, um den Rauschabstand zu verbessern. Bei allen Scans wurde nach der Normierung das Marklagern analysiert. Die Normierung für die Voxel basierte statistische Auswertung wurde mit einer anatomischen Maske (Zentrum semiovale) im MNI Space durchgeführt, welche für alle Teilnehmer benutzt wurde, um die Effekte, die sich aus den Unterschieden ergeben, in der Gesamtauswertung zu entfernen.

Die erhaltenen PET-Bilder wurden mit SPM5 wie folgt analysiert:

1. Der rCGM während der horizontalen Navigation wurde direkt mit der rCGM während der horizontalen Lokomotion verglichen. Analog dazu die rCGM während der vertikalen Navigation mit der rCGM während der vertikalen Lokomotion. Es wurde ein Zweistichproben-t-Test für die Analyse benutzt.
2. Dann wurde, um den Einfluss der Navigationsleistung auf das rCGM während der horizontalen und vertikalen Navigation zu analysieren, ein lineares Regressionsmodell mit einer unabhängigen Variablen für die horizontale und vertikale Navigation hinzugefügt.
3. Ferner wurde der rCGM während der horizontalen Navigation direkt mit der vertikalen Navigation und umgekehrt verglichen, indem wir einen ungepaarten Zweistichproben-t-Test benutzten.

Bei jeder Analyse wurde eine relative Veränderung des rCGM berechnet und als signifikant erachtet bei $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Unterschiede in der räumlichen Navigationsleistung in der horizontalen und vertikalen Ebene

Die Navigationsleistung in der horizontalen Ebene unterschied sich signifikant von der in der vertikalen Ebene. In der horizontalen Ebene fanden die Studienteilnehmer $12,7 \pm 2,7$ Navigationsziele korrekt, während in der vertikalen Ebene nur $7,5 \pm 2,9$ Navigationsziele korrekt aufgefunden wurden ($p < 0,01$). Der Unterschied zwischen den beiden Versuchsanordnungen war bei männlichen Probanden in der Tendenz deutlicher mit $13,8 \pm 2,4$ korrekt aufgefundenen Navigationszielen in der horizontalen Ebene bei nur $6,8 \pm 2,7$ in der vertikalen Ebene ($p < 0,001$). Bei den weiblichen Probanden waren es in der Horizontalen $11,7 \pm 2,6$ korrekt gefundener Ziele und in der Vertikalen $8,1 \pm 3,1$ ($p < 0,05$). Die Fehlerrate (Anzahl der Ziele, die nicht gefunden wurden/Anzahl der Ziele, nach denen gesucht wurde) in der untersuchten Gruppe betrug demnach $13\% \pm 9\%$ im horizontalen Navigationsparadigma bei einer Fehlerrate von $37\% \pm 15\%$ im vertikalen Paradigma ($p < 0,05$). Bei den männlichen Probanden lag die Fehlerrate in der Horizontalen bei $8\% \pm 6\%$ und in der Vertikalen bei $45\% \pm 14\%$ ($p < 0,005$). Bei den weiblichen Probanden betrug die Fehlerrate in der Horizontalen $15\% \pm 11\%$ und in der Vertikalen $32\% \pm 16\%$ ($p < 0,05$). In der Navigationsleistung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen, weder im horizontalen noch im vertikalen Paradigma (horizontal: $p = 0,16$; vertikal: $p = 0,44$). Darüber hinaus zeigten sich bei der Navigationsleistung sowohl für die horizontale als auch vertikale Ebene keine altersabhängigen Effekte (Korrelationskoeffizient: horizontal: $r = 0,05$; vertikal: $r = -0,15$).

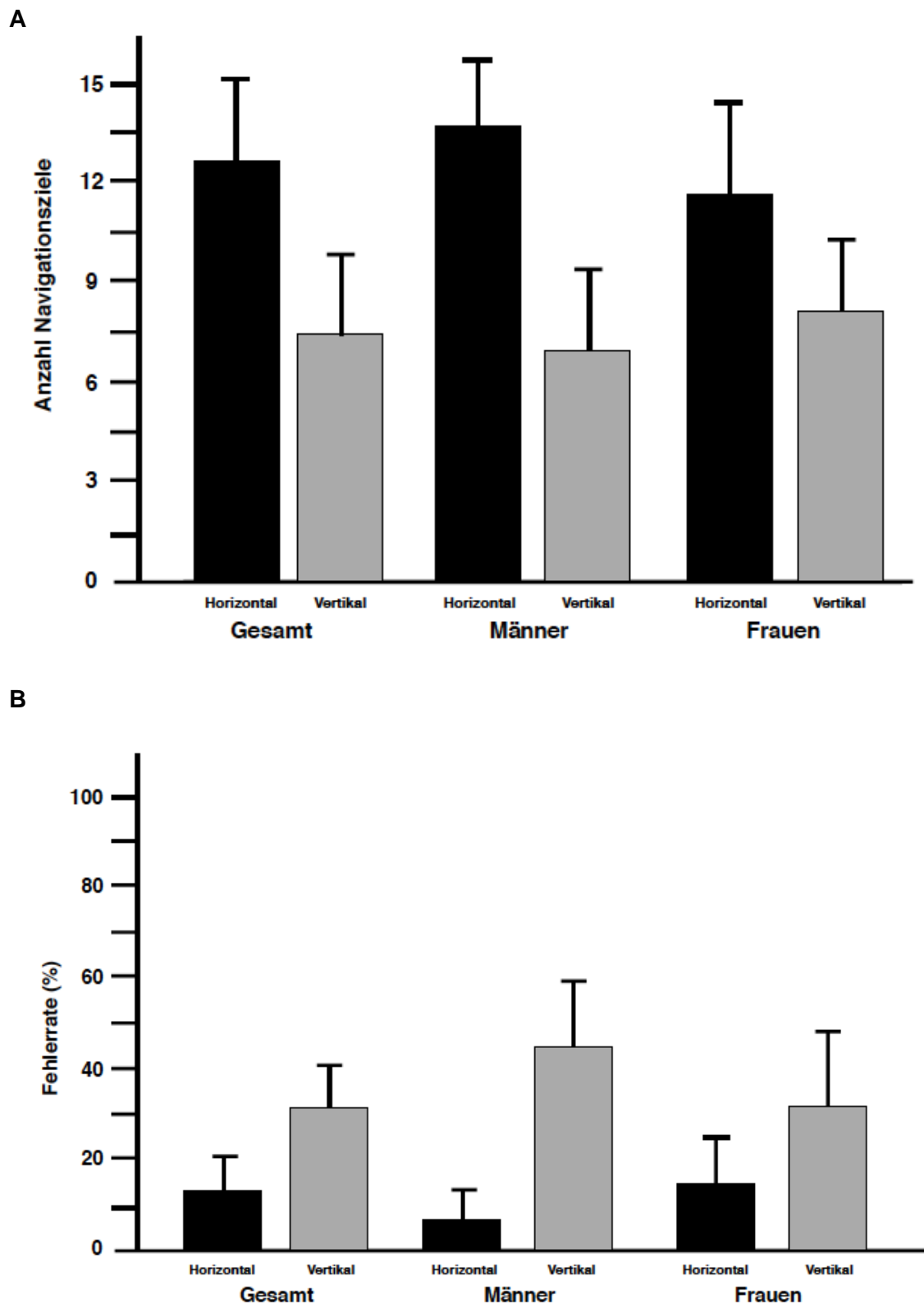


Abbildung 10.: Gegenüberstellung der Navigationsleistungen und Fehlerraten im horizontalen und vertikalen Navigationsparadigma.

A) Die Navigationsleistung bei der horizontalen Navigation war signifikant besser bei der vertikalen Navigation. Es wurden fast doppelt so viele Ziele richtig gefunden.

B) Im gesamt Gruppenvergleich zeigte sich eine signifikant bessere Navigationsleistung und eine signifikant höhere Fehlerrate während vertikaler Navigation im Vergleich zu horizontaler Navigation zu verzeichnen.

3.2 Unterschiede im visuellen Explorationsverhalten und den Navigationsstrategien während horizontaler und vertikaler Navigation

Die detaillierte posthoc Analyse des visuellen Explorationsverhaltens und der absolvierten Wegstrecke während der realen Navigationstests in horizontaler und vertikaler Ebene erbrachte die folgenden signifikanten Unterschiede:

- 1) Das mittels der Blick-gesteuerten Kopfkamera erfasste visuelle Explorationsverhalten während horizontaler und vertikaler Navigation unterschied sich deutlich. So war während des horizontalen Navigationsparadigmas eine deutlich gleichmäßigere visuelle Exploration in der vertikalen und auch horizontalen Raumrichtung zu verzeichnen, während beim vertikalen Navigationsparadigma eine deutliche Prädominanz zu Gunsten der vertikalen Raumrichtung und zwar nach unten gegen den Boden gerichtet bestand (Abbildung 11.). Vergleichbar zum visuellen Explorationsverhalten allgemein unterschieden sich die Ergebnisse der weiterführenden Analysen von Sakkaden, also schnellen Augenbewegungen, sowie glatten Blickfolgebewegungen signifikant.
- 2) Während der horizontalen Navigation war die Gesamtanzahl von Fixationen auf fixe visuelle Orientierungshilfen in der Umgebung, sog. visuelle Landmarken, signifikant höher als während der vertikalen Navigation (748 ± 178 versus 159 ± 51 , $p < 0,001$). Des Weiteren war das Verhältnis von visuellen Landmarkenfixationen zur Gesamtanzahl der visuellen Fixationen während der horizontalen Navigation höher als während der vertikalen Navigation (35,6% versus 10,0%; $p < 0,001$). Auch eine zusätzliche Korrektur auf die tatsächlich vorhandenen visuellen Landmarken bei beiden Navigationsparadigmen, horizontal und vertikal, änderte an diesem Ergebnis nichts ($p < 0,001$). Die Annotation der visuell fixierbaren Objekte in der räumlichen Umgebung während des horizontalen Navigationsparadigmas war deutlich hinweisend auf eine Gewichtung hin zu strategischen Wegmarkierungen verglichen mit einer deutlich gleichmäßigeren Verteilung der visuellen Fixationen beim vertikalen Navigationsparadigma. Gruppenbasierte statistische Analysen der Mittelwerte für Fixationen hin zu einzelnen visuellen Zielobjekten erbrachten, dass die Probanden meistens Ziele in der Nähe von Wegkreuzungen oder herausstechende visuelle Orientierungspunkte entlang des Weges während der horizontalen Navigation fixierten. Wäh-

rend der vertikalen Navigation hingegen wurden die visuellen Fixationen weniger strategisch und wesentlich gleichmäßiger entlang der Route verteilt.

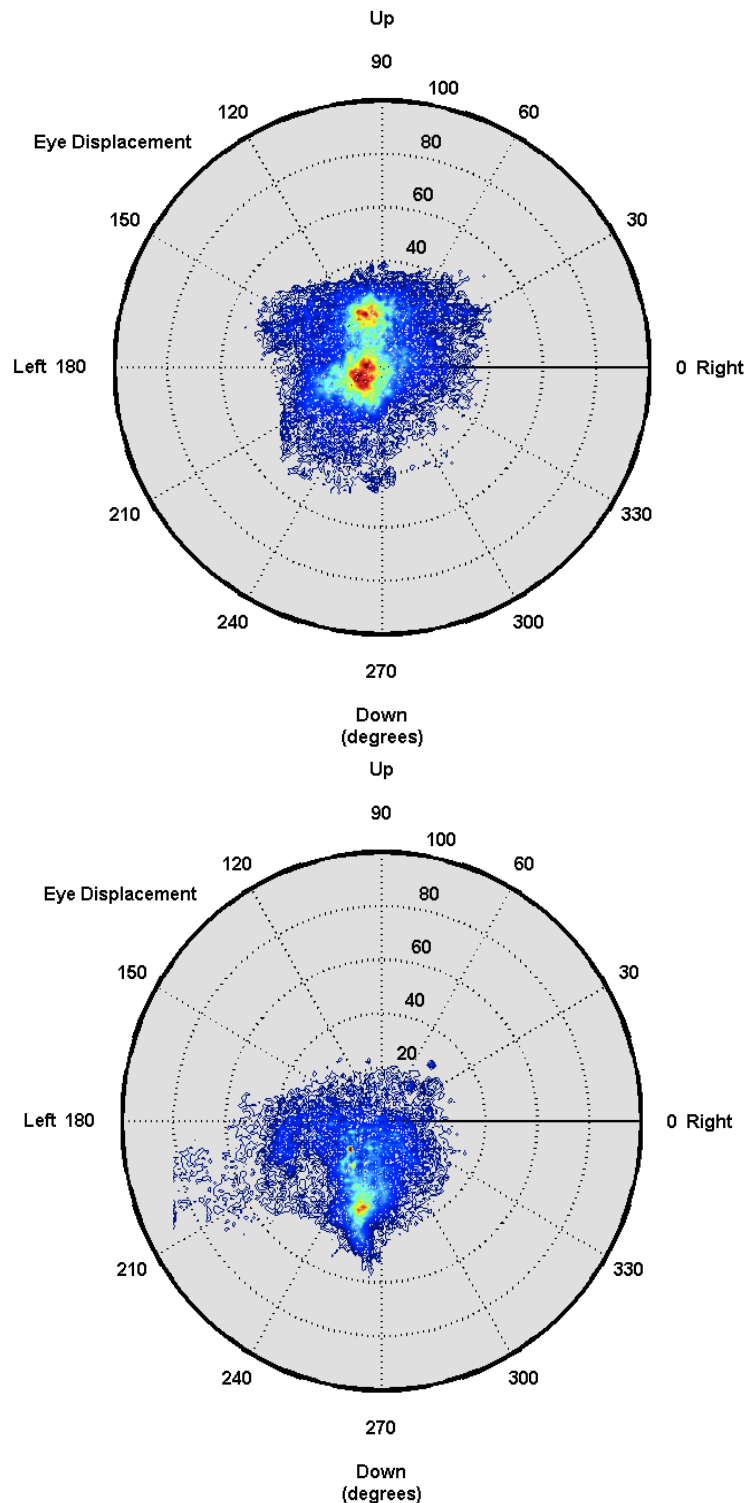


Abbildung 11.: Graphische Darstellung des visuellen Explorationsverhaltens in Form von heat maps.

Horizontales Navigationsparadigma (links): Zwei Maxima von visuellen Explorationszielen, jeweils oberhalb des Horizonts und eine in Richtung des Fußbodens vor dem Probanden sowie relativ gleichmäßige Verteilung in der horizontalen Raumrichtung nach rechts und links.

Vertikales Navigationsparadigma (rechts): Ein singuläres klares Maximum an visuellen Fixationen in der vertikalen Raumrichtung nach unten auf den Boden gerichtet.

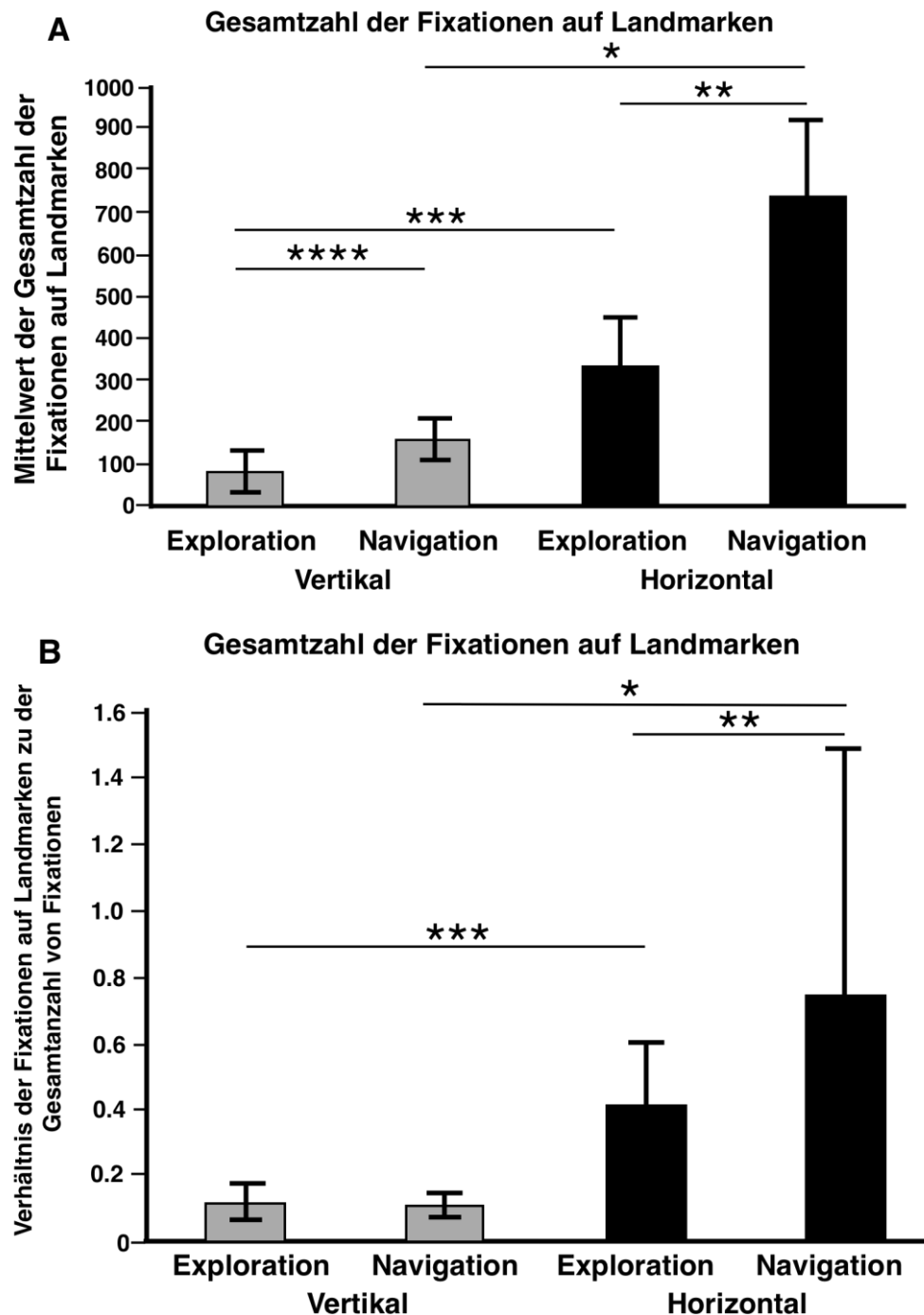


Abbildung 12. A/B: Fixationen hin zu visuellen Landmarken während der Exploration und Navigation im horizontalen und vertikalen Navigationsparadigma.

A) Während Explorations- und Navigationsphasen im horizontalen Navigationsparadigma führten die Probanden signifikant mehr absolute Landmarkenfixationen aus als während der Exploration (** $p < 0,001$) und Navigationsphasen im vertikalen Paradigma (* $p < 0,05$). Bei der Navigation, sowohl im horizontalen (** $p < 0,01$) als auch vertikalen Paradigma (*** $p < 0,0001$), zeigte sich im Vergleich zur Exploration eine signifikant erhöhte Anzahl an visuellen Landmarkenfixationen.

B) Vergleichbar war auch das direkte Verhältnis der Landmarkenfixationen zur Anzahl der gesamten visuellen Fixationen, sowohl im horizontalen versus vertikalen Navigationstest (* $p < 0,05$), als auch während der horizontalen versus vertikalen Explorationsphase (*** $p < 0,001$), signifikant erhöht.

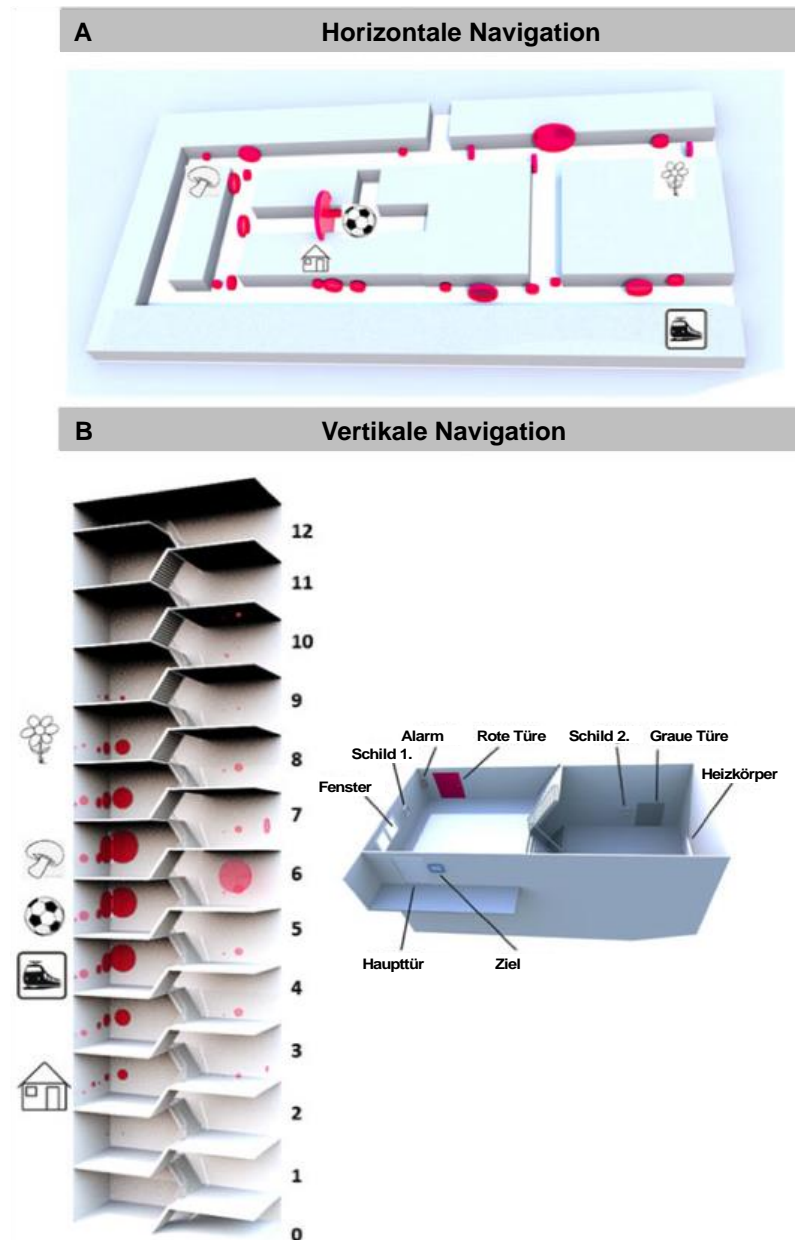


Abbildung 13. A/B.: Verteilung der gesamten visuellen Fixationen auf entsprechende visuelle Landmarken während der horizontalen und vertikalen Navigation.

A) Im horizontalen Versuchsparadigma war die Auswahl und Wiederbenutzung von Landmarken an strategische Wegpunkte geknüpft wie etwa Wegkreuzungen und prominente Einrichtungsgegenstände. Dies spiegelt die enorme Bedeutung der auf Landmarken basierenden Navigationsstrategie im horizontalen Navigationsparadigma wieder.

B) Im Gegensatz dazu waren die Landmarken während der vertikalen Navigation gleichmäßiger entlang der Route verteilt. Dies könnte darauf hindeuten, dass die vertikale Navigation sich weniger auf visuelle Landmarken stützt, sondern hingegen das Abschätzen von Entfernungen und Richtungen eine größere Bedeutung hat. Die dreidimensionalen Darstellungen der horizontalen und vertikalen Versuchsumgebungen zeigte eine statistische Gruppenanalyse der durchschnittlichen Anzahl von Fixationen auf potentielle Landmarken während der Navigation. Dabei sind die am häufigsten genutzten Fixationsziele durch rote Kreise dargestellt, deren Durchmesser mit der Zahl der Fixationen zunimmt und proportional zum Durchschnitt der Fixationen auf alle Landmarken ist.

3.3 Unterschiede in den Navigations-spezifischen Hirnaktivierungen gemessen anhand des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus (rCGM) während der horizontalen und vertikalen räumlichen Navigation

Der direkte Vergleich der Hirnaktivierungsmuster während horizontaler Navigation versus stereotyper Lokomotion (Gehen ohne Orientierungsaufgaben) offenbarte eine relative Zunahme des rCGM im rechten vorderen Hippokampus, dem bilateralen retrosplenialen Kortex, sekundären visuell-sensorischen Kortexarealen, im hinteren parietalen Kortex, dem rechten medialen/superioren Gyrus frontalis, den bilateralen Kleinhirnhemisphären und dem pontinen Tegmentum im Hirnstamm bei der Navigation ($p < 0,005$, Abbildung 14.). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der räumlichen Orientierungsleistung und dem gemessenen rCGM im rechten Hippokampus und im retrosplenialen Kortex (Abbildung 14.). Negative Korrelationen für die Navigationsleistung zeigten sich hingegen für den rCGM im linken medialen frontalen Gyrus, linken präzentralen Gyrus, linken fusiformen Gyrus, bilateralen inferioren temporalen Gyrus und dem Kleinhirn beidseits (diese Daten werden nicht gezeigt). Bei der vertikalen Navigationsaufgabe zeigte sich im Vergleich zur bloßen Lokomotion als Basisbedingung der rCGM signifikant gesteigert in den anterioren Hippokampi beidseits, der vorderen Inselrinde beidseits, dem superioren frontalen Gyrus sowie den beiden Kleinhirnhemisphären ($p < 0,005$, Abbildung 14.). Im vertikalen Navigationsparadigma wurde keine unmittelbar von der Navigationsleistung abhängige Aktivierung des Hippocampus festgestellt. Stattdessen korrelierte ein besseres Abschneiden im Navigationsparadigma mit einem rCGM-Anstieg im Gyrus cinguli beidseits, der Inselrinde beidseits, dem inferioren frontalen Gyrus, dem linken superioren temporalen Gyrus und dem fusiformen Gyrus (Abbildung 14.). Der direkte Vergleich der Hirnaktivierungsmuster bei der horizontalen und vertikalen Navigation über das Studienkollektiv, zeigte eine signifikante rCGM-Erhöhung im bilateralen Cuneus und Präcuneus, dem lingualen Gyrus, dem mittleren occipitalen Gyrus, dem medialen superioren frontalen Gyrus und dem pontomesencephalen Tegmentum des Hirnstammes während der horizontalen Navigation ($p < 0,001$, Abbildung 15.). Bei der vertikalen Navigation hingegen ergab sich eine rCGM-Erhöhung in der Inselrinde beidseits, dem rechten anterioren Gyrus cinguli, dem parazentralen Lobulus und dem bilateralen Flocculus und Paraflocculus im Kleinhirn ($p < 0,001$, Abbildung 15.).

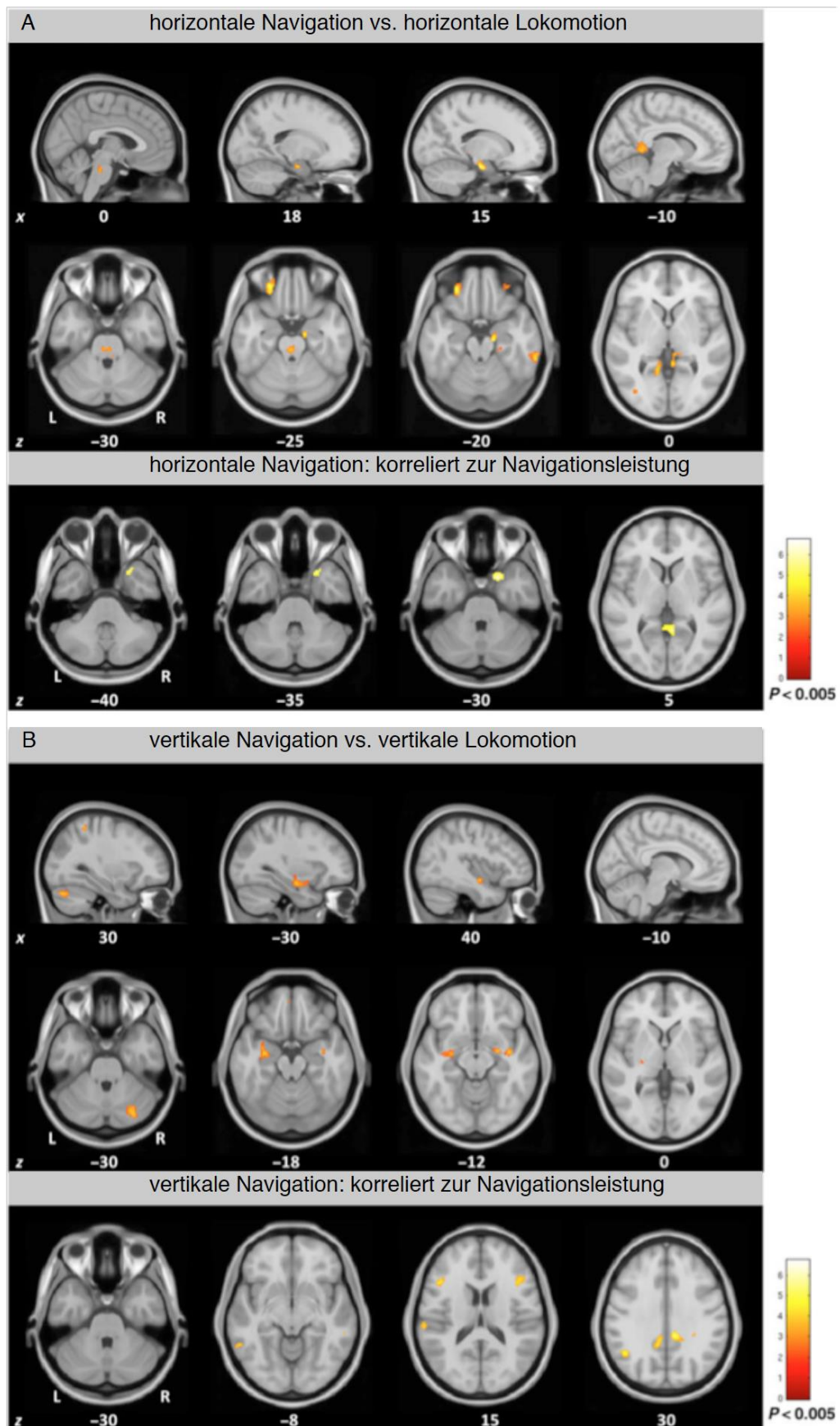


Abbildung 14. A/B: Regionaler cerebraler Glukosemetabolismus (rCGM) während der horizontalen und vertikalen Navigationsaufgaben.

A) Während der horizontalen Navigation war der rCGM relativ erhöht im rechten anterioren Hippokampus, dem bilateralen retrosplenialen Kortex und dem pontinen Tegmentum des Hirnstamms im direkten Vergleich zu den Kontrollaufnahmen während stereotyper horizontaler Lokomotion. Die Glukoseaufnahme in den Augenmuskeln war während der horizontalen Navigation gesteigert als Korrelat der vermehrten visuellen Exploration mit mehr Sakkaden und Fixationen während der Navigation im Vergleich zur Lokomotion. Die Navigationsleistung während horizontaler Navigation korrelierte positiv mit dem rCGM im rechten Hippocampus und retrosplenialen Kortex.

B) Beim direkten Vergleich von vertikaler Navigation stereotyper Lokomotion im Vertikalen (ohne Navigation), war der rCGM im rechten anterioren Hippokampus, der Inselrinde und beidseits im Kleinhirn relativ erhöht. Eine bessere Navigationsleistung korrelierte mit einem erhöhten rCGM im bilateralen Gyrus cinguli, der Inselrinde, dem inferioren frontalen Gyrus, dem linken superioren temporalen und fusiformen Gyrus ($p < 0,01$ unkorrigiert, L = Links, R = Rechts, die Schnittebenen sind in MNI Koordinaten angegeben).

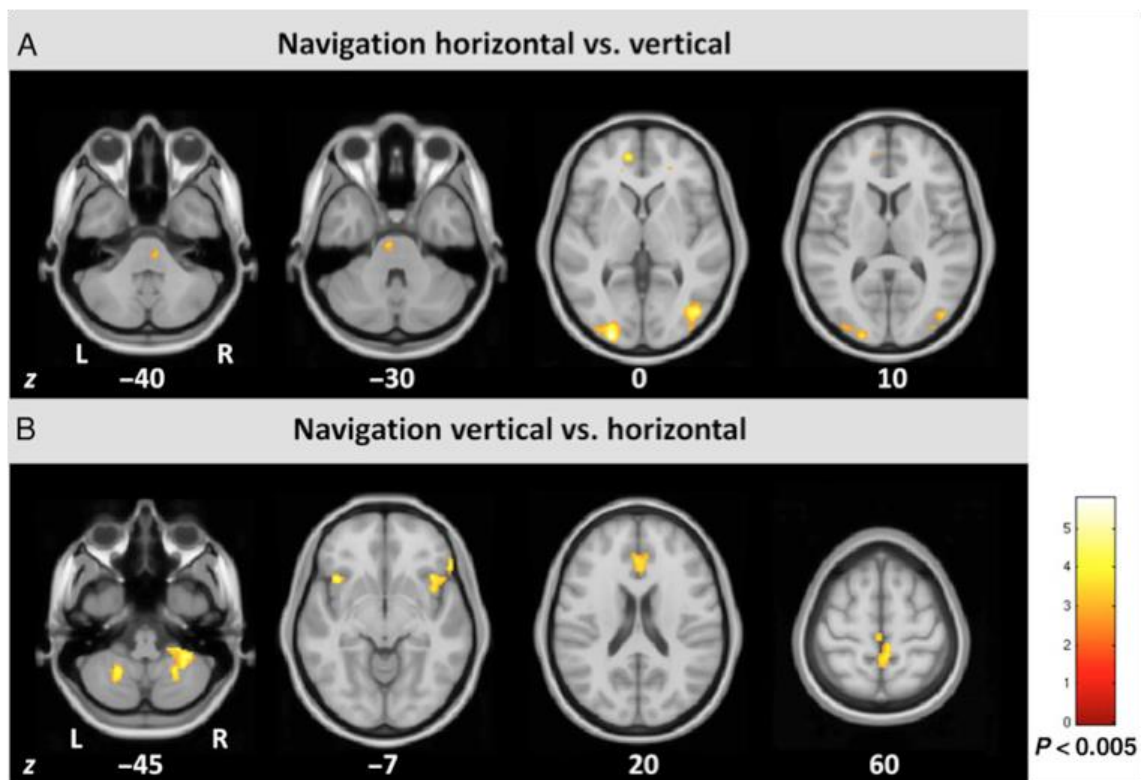


Abbildung 15. A/B: Regionaler cerebraler Glukosemetabolismus (rCGM) während horizontaler und vertikaler Navigation im direkten Vergleich.

A) Während der horizontalen Navigation war der rCGM in sekundären visuell-sensorischen Kortexarealen und bilateral im pontomedulären Tegmentum des Hirnstamms relativ erhöht.

B) Während der vertikalen Navigation zeigte sich eine relative Erhöhung des rCGM in der Inselrinde beidseits, dem anterioren Gyrus cinguli und dem Kleinhirn (Flocculus) ($p < 0.01$ unkorrigiert, L = Links, R = Rechts, die Schnittebenen sind als MNI Koordinaten angegeben).

Tabelle 1: [¹⁸F]-FDG Übersicht der Hirnaktivierungen während der horizontalen Navigation (vs. horizontalen Lokomotion)

	BA	Cluster	Z	T	P	x	y	z
Cerebrale Hemisphären								
R parahippokampaler Gyrus	28	89	4.11	5.73	<0.001	16	-14	-20
	36	63	3.09	3.73	<0.001	24	-22	-30
R posterior Gyrus cinguli	29	129	3.12	3.78	<0.001	12	-46	8
L posterior Gyrus cinguli	30	131	3.37	4.21	<0.001	-8	-48	12
R inferiorer temporal Gyrus,	20	123	4.50	6.72	<0.001	62	-36	-16
L mittlerer occipitaler Gyrus	19	173	4.50	6.74	<0.001	-36	-76	10
R superiorer frontaler Gyrus	6	131	4.01	5.51	<0.001	8	22	56
R medialer frontaler Gyrus	9,10	89	3.46	4.37	<0.001	2	60	40
Cerebellum & Hirnstamm								
R/L Cerebellum		54	3.22	3.95	<0.001	48	-54	-46
		64	3.42	4.31	<0.001	-38	-70	-28
R/L pontines Tegmentum		138	3.28	4.06	<0.001	0	-28	-26

Signifikanzwert: $p < 0.01$, unkorrigiert; R: Rechts, L: Links, BA: Brodmann Areal, Cluster: Clustergröße in Voxels, *T*: T-value, *P*: p-value, x, y, z: Koordinaten im MNI Raum

Tabelle 2: [¹⁸F]-FDG Aktivierung während der horizontalen Navigation: direkte Korrelation zur Navigationsleistung

	BA	Cluster	Z	T	P	x	y	z
Cerebrale Hemisphären								
R parahippokampaler Gyrus	28,	341	3.42	4.58	<0.001	18	8	-26
R posteriorer Gyrus cinguli	30	146	3.29	4.33	<0.001	6	-52	8
L anteriorer Gyrus cinguli	32	196	3.24	4.22	<0.001	-2	36	22

Signifikanzwert: $p < 0.01$, unkorrigiert; R: Rechts, L: Links, BA: Brodmann Areal, Cluster: Clustergröße in Voxels, *T*: T-value, *P*: p-value, x, y, z: Koordinaten im MNI Raum

Tabelle 3: [¹⁸F]-FDG Aktivierung während der vertikalen Navigation (vs. vertikalen Lokomotion)

	BA	Cluster	Z	T	P	x	y	z
Cerebrale Hemisphären								
R parahippokampaler Gyrus	28,	51	2.68	3.04	0.004	26	-6	-14
L parahippokampaler Gyrus	34	209	2.65	3.01	0.004	-30	-8	-16
R temporaler Lappen, Insula	13, 21	55	3.05	3.58	0.001	38	-8	-14
L temporaler Lappen, Insula		209	2.11	2.29	0.005	30	-8	-16
R superiorer frontaler Gyrus	6	56	2.98	3.47	0.001	14	20	62
L superiorer frontaler Gyrus	11	68	2.77	3.17	0.003	-2	52	-22
Cerebellum & Hirnstamm								
R/L Cerebellum		123	2.59	2.92	0.005	30	-74	-30
		68	2.20	2.41	0.005	-28	-72	-52

Signifikanzwert: $p < 0.01$, unkorrigiert; R: Rechts, L: Links, BA: Brodmann Areal, Cluster: Clustergröße in Voxels, *T*: T-value, *P*: p-value, x, y, z: Koordinaten im MNI Raum

Tabelle 4: [¹⁸F]-FDG Aktivierung während der vertikalen Navigation in Korrelation mit der Navigationsleistung

	BA	Cluster	Z	T	P	x	y	z
Cerebrale Hemisphären								
R Gyrus cinguli	31	106	4.08	6.48	<0.001	10	-36	34
L Gyrus cinguli		65	3.15	4.15	<0.001	-8	-42	30
L medialer frontaler Gyrus	6	51	3.79	5.65	<0.001	-46	2	50
L superiorer temporal Gyrus	39	132	3.71	5.42	<0.001	-42	-54	28
R Insula	13	131	3.61	5.17	<0.001	40	18	18
L inferiorer frontaler Gyrus	45	51	3.26	4.37	<0.001	-44	22	16
L fusiformer Gyrus	37	57	3.35	4.57	<0.001	-56	-50	-16

Signifikanzwert: $p < 0.01$, unkorrigiert; R: Rechts, L: Links, BA: Brodmann Areal, Cluster: Clustergröße in Voxels, *T*: T-value, *P*: p-value, x, y, z: Koordinaten im MNI Raum

Tabelle 5: [¹⁸F]-FDG Aktivierung während der horizontalen Navigation (vs. vertikalen Navigation)

	BA	Cluster	Z	T	P	x	y	z
Cerebrale Hemisphären								
R Cuneus, R lingualer Gyrus	18, 19	41	2.97	3.26	<0.002	16	-76	0
L Cuneus, L lingualer Gyrus		662	4.86	6.22	<0.001	-24	-96	2
R Precuneus	31	55	3.67	4.23	<0.001	12	-70	22
R mittlerer occipitaler Gyrus	19	1001	4.33	5.27	<0.001	44	-76	2
L mittlerer occipitaler Gyrus		61	3.39	3.83	<0.001	-38	-76	2
R limbischer Lobus, Uncus	20	24	3.24	3.62	<0.001	32	-8	-30
R superiorer frontaler Gyrus	8,9,10	289	3.87	4.53	<0.001	16	48	26
R medialer frontaler Gyrus	6	56	3.55	4.06	<0.001	14	-8	52
L superiorer frontaler Gyrus	8	26	3.05	3.37	<0.001	-30	44	46
L medialer frontaler Gyrus	10	317	3.97	4.68	<0.001	-12	50	0
Cerebellum & Hirnstamm								
R pontines Tegmentum		61	3.80	4.58	<0.001	8	-30	-38
L pontines Tegmentum		121	3.96	4.86	<0.001	-8	-20	-34

Signifikanzwert: $p < 0.01$, unkorrigiert; R: Rechts, L: Links, BA: Brodmann Areal, Cluster: Clustergröße in Voxels, *T*: T-value, *P*: p-value, x, y, z: Koordinaten im MNI Raum

Tabelle 6: [¹⁸F]-FDG Aktivierung während der vertikalen Navigation (vs. horizontalen Navigation)

	BA	Cluster	Z	T	P	x	y	z
Cerebrale Hemisphären								
R inferior frontaler Gyrus	47	93	3.65	4.20	< 0.001	40	20	-14
L inferior frontaler Gyrus	47	87	4.61	5.76	<0.001	-38	18	-12
R Gyrus cinguli	32	80	3.63	4.16	<0.001	2	30	26
R paracentraler Lobus	4	58	3.71	4.29	<0.001	8	-34	56
Cerebellum & Hirnstamm								
R/L Cerebellum, Flocculus		124	3.84	4.49	<0.001	-22	-54	-48
		290	4.12	4.92	<0.001	34	-42	-48

Signifikanzwert: $p < 0.01$, unkorrigiert; R: Rechts, L: Links, BA: Brodmann Areal, Cluster: Clustergröße in Voxels, *T*: T-value, *P*: p-value, x, y, z: Koordinaten im MNI Raum

4 Diskussion

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie sind die Folgenden:

- 1) Im dreidimensionalen Raum zeigt sich beim Menschen in der Erd-horizontalen Ebene eine bessere Orientierungsleistung als in der Erd-vertikalen Ebene.
- 2) Die Augenbewegungen werden hauptsächlich durch die Ebene vorgegeben, in welcher sich der Mensch bewegt und nach Zielen orientiert. Das bedeutet, deutlich mehr horizontale Augenbewegungen in der Erd-horizontalen Ebene und deutlich überwiegend Erd-vertikale Augenbewegungen in der vertikalen Ebene.
- 3) Bei der Erd-horizontalen Navigation werden signifikant mehr visuelle Landmarken genutzt als bei der Erd-vertikalen Navigation (sowohl absolut als auch relativ in Bezug auf die visuellen Fixationen insgesamt).
- 4) Bei einer räumlichen Orientierungsaufgabe in realer Umgebung in der Erd-horizontalen Ebene wird bevorzugt der rechte Hippokampus und retrosplenialen Kortex aktiviert.
- 5) Bei der Navigation in der vertikalen Ebene hingegen werden bilateral der Hippocampus und die Inselrinde aktiviert.
- 6) Die Navigationsleistung korreliert dabei positiv mit einer höheren Aktivierung des Hippokampus und des retrosplenialen Kortex in der Erd-horizontalen Ebene. Für die Erd-vertikale Ebene konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht gezeigt werden.
- 7) Die visuellen kortikalen Netzwerke werden vorzugsweise bei der Erd-horizontalen Navigation, die vestibulären kortikalen Netzwerke vorzugsweise während vertikaler Navigation aktiviert.

4.1 Navigationsleistung und –verhalten während horizontaler und vertikaler Navigation

Die Navigationsleistung in realer Umgebung war signifikant schlechter beim Erd-vertikalen Navigationsparadigma im Vergleich zur Erd-horizontalen Navigation. Hierfür sind aus unserer Sicht die folgenden drei wesentlichen Erklärungsansätze zu diskutieren:

1. Die Navigationsweise der Spezies Mensch scheint für die Fortbewegung in zwei Dimensionen, also für die Erd-horizontale Navigation, optimiert zu sein. In der Erd-horizontalen Ebene kann während einer zielgerichteten Navigationsaufgabe im umgebenden realen Raum eine auf externen visuellen Landmarken und/oder Eigenbewegungen basierende Navigationsstrategie angewendet werden, um eine Repräsentanz von der Position im Raum zu erzeugen und diese ständig neu anzupassen. In der Erd-vertikalen Ebene hingegen tragen - zumindest in unserem Treppenhaus - das Erkennen und die Lokalisation von Landmarken deutlich weniger zum Lösen einer Navigationsaufgabe bei. Dementsprechend waren bei der Erd-vertikalen Navigationsaufgabe auch signifikant weniger Fixationen auf visuelle Landmarken zu verzeichnen. Stattdessen schienen andere, Landmarken-unabhängige Mechanismen wie die genaue Abschätzung von Entfernungen und Richtungen auf der Grundlage höherer vestibulärer Prozessierungen eine wichtigere Rolle zu spielen oder vermutlich sogar die führende Navigationsstrategie zu sein. Dies wiederum würde sich decken mit den Ergebnissen aus früheren Studien zum Finden der korrekten und kürzesten Wegstrecke in mehrgeschossigen Häusern. Dort zeigte sich ebenfalls ein Vorteil zu Gunsten der Erd-horizontalen Navigationsstrecken (Holscher, Tenbrink et al. 2011, Berthoz and Thibault 2013).

2. Es wäre durchaus gut denkbar, dass es grundsätzliche Unterschiede in der neuronalen Kodierung für die Erd-horizontalen und -vertikalen Ebenen im dreidimensionalen Raum gibt. So wurden in Ratten deutliche Unterschiede in der Erregbarkeit und den Erregungsschwellen von hippokampalen Orts- und Gitterzellen (place cells und grid cells) zu Gunsten der Erd-horizontalen Ebene beschrieben (Hayman, Verriotes et al. 2011). Es scheint also eine Anisotropie der räumlichen Navigationsleistung in der prädominanten Bewegungsebene (Erd-horizontal besser als Erd-vertikal) vorzuliegen, welche als direktes Korrelat unterschiedlicher neuronaler Kodierungsarten zu Gunsten der prädominanten Ebene angesehen werden kann (Taube 2011, Taube, Valerio et al. 2013).

3. Eine andere mögliche und für den Menschen spezifischere Erklärung für die bessere Navigationsleistung bei einer Erd-horizontalen Navigationsaufgabe im Vergleich zu einer Erd-vertikalen könnte darin begründet sein, dass der visuelle Referenzrahmen in einem horizontalen Navigationsparadigma fast vollständig mit dem vestibulären Referenzrahmen übereinstimmt. Denn beide Referenzrahmen dieser sich ergänzenden und wichtigen Sinnessystem sind in diesem Fall Erd-horizontal ausgerichtet. In einem Erd-vertikalen Navigationsparadigma hingegen bleibt der visuelle Referenzrahmen weiterhin nach Erd-horizontal ausgerichtet, während der vestibuläre Referenzrahmen gemäß der Ebene wechselt und stattdessen nach vertikal orientiert ist. Die beiden Referenzrahmen sind also bei vertikaler Navigation dann nicht mehr deckungsgleich, sondern inkongruent (siehe Abbildung 16.) (Sun, Chan et al. 2004, Chen and Wilson 2013, Chen, He et al. 2015).

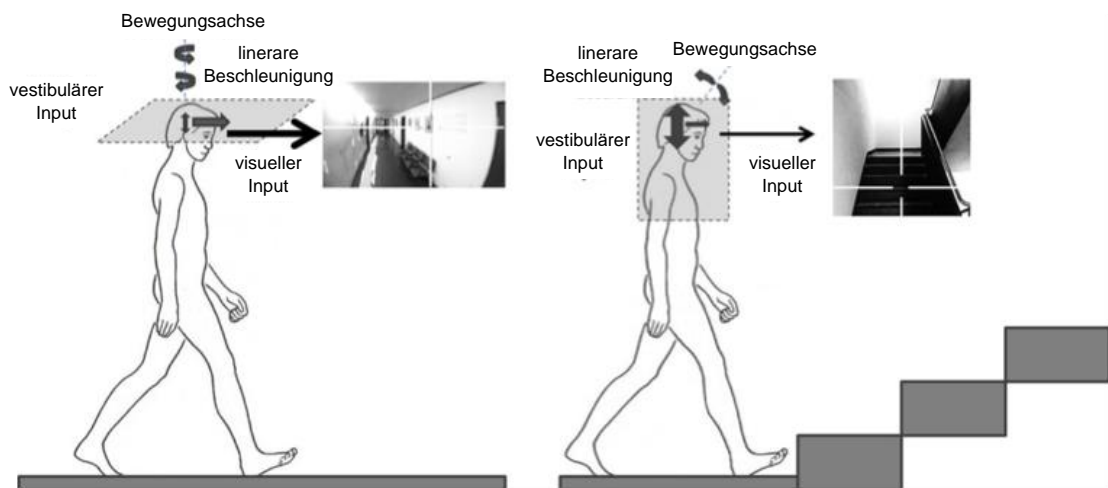


Abbildung 16.: Darstellung der visuellen und vestibulären Referenzrahmen bezogen auf die Fixationsziele während der horizontalen und vertikalen Navigation.

Links: Die horizontale Navigation basiert hauptsächlich auf visuellen Informationen. Visueller und vestibulärer Referenzrahmen sind übereinstimmend auf die horizontale Ebene ausgerichtet (links).

Rechts: Die vertikale Navigation stützt sich wahrscheinlich mehr auf die kontinuierliche Prozessierung von Richtungen und Entfernungen, sog. "path integration", welche im Wesentlichen auf vestibulären Eingängen und Prozessierungsschritten beruht. Die visuellen Fixationen sind überwiegend Richtung Boden, auf die Treppen vor dem Probanden gerichtet. Der visuelle Referenzrahmen ist weiterhin zur horizontalen Ebene orientiert, während der vestibuläre Referenzrahmen sich in die vertikale Ebene orientiert, so dass die Referenzrahmen beider sensorischer Systeme (visuell und vertikal) nicht mehr übereinstimmen.

Aus Sicht der Evolution scheint es wahrscheinlich, dass die verschiedenen Spezies ihre Orientierungs- und Bewegungsmuster ihrer natürlichen Umwelt angepasst haben. Bei Tieren, die fliegen oder schwimmen, sich also in drei Dimensionen bewegen, scheint es kein solches Ungleichgewicht bei der räumlichen Orientierungsfähigkeit in

der Erd-horizontalen oder -vertikalen Raumebene zu geben (Dacke and Srinivasan 2007, Burt de Perera and Holbrook 2012, Yartsev and Ulanovsky 2013). Bei manchen Fischarten und Kolibris zeigte sich in einigen Studien sogar eine bessere Navigationsleistung für die vertikale Ebene. Ratten, als Bodenbewohner, versuchten sich die Position in der Vertikalen zu merken, indem sie die Strecke vermehrt abliefen, was sich aber nicht in besseren Ergebnissen widerspiegelte (Huebert 2012, Davis, Holbrook et al. 2014, Flores-Abreu, Hurly et al. 2014). Da die vertikale Domäne des Raumes bei an Land lebenden Spezies wie z. B auch dem Menschen keine große Bedeutung für die Fortbewegung und das Überleben zu haben scheint, könnte ihr Vorstellungsvermögen des dreidimensionalen Raums verzerrt sein. Dies zeigten Brandt, Huber et al. (2015) mit ihrem Versuch zur Abschätzung von Distanzen in einem Krankenhaus. In dieser Studie wurden die Distanzen in der horizontalen Ebene verkürzt und in der vertikalen Ebene deutlich zu lange wiedergegeben. In einer anderen Studie zeigte sich das multiple Einflussfaktoren unsere innere Repräsentanz eines mehrstöckigen Gebäudes verzerren, wie z.B. die komplexe Geometrie eines Gebäudes. Es gab die eindeutige Tendenz Höhe und Breite anzugleichen (Ertl M, Klaus M et al. 2019). Eine Anisotropie bei der Navigation wurde ebenfalls für Ratten und Hunde beschrieben. Ratten bevorzugten die horizontale Ebene bei Versuchen zur Futtersuche und bei Wege-Such-Versuchen und benutzten dabei eine "layer-Strategie" (Jovalekic, Hayman et al. 2011). Hunde zeigten ein sehr genaues Gedächtnis für Orte auf der horizontalen Ebene, konnten jedoch nicht das richtige Stockwerk in einem mehrgeschossigen Haus finden (Brandt and Dieterich 2013).

4.2 Unterschiede der Hirnaktivierungsmuster bei horizontaler versus vertikaler Navigation

In dieser Studie zeigte sich während der realen Navigation in einem Erd-horizontalen Navigationsparadigma, in dem sich der Proband frei in zwei Dimensionen bewegen konnte, eine Aktivierung des rechten anterioren Hippokampus, des bilateralen retrosplenialen Kortex, sekundärer visuell-sensorischer Kortexareale und pontiner Hirnstammzentren für die Steuerung horizontaler Augenbewegungen (im besonderen die paramediane pontine Formatio reticularis) (Abbildung 14.). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Resultaten aus vorausgegangenen Studien, welche bei der Navigation oder beim Erzeugen einer Repräsentanz für eine Route in der Erdhorizontalen ein Netzwerk aktivierter Gehirnregionen beschreiben, dass den Hippokampus, den Parah-

ippokampus, retrospleniale, präfrontale sowie parietale Kortexareale mit umfasst (O'Keefe and Dostrovsky 1971, Maguire, Gadian et al. 2000, Ekstrom, Kahana et al. 2003, Byrne and Becker 2007, Epstein and Higgins 2007, Park and Chun 2009, Vann, Aggleton et al. 2009, Igloi, Doeller et al. 2010, Epstein and Vass 2014). Im Gegensatz zu den meisten aufgeführten Studien zeigten sich in unserer Studie keine parahippokampalen Aktivierungen. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass wir vor der Auswertung der während des Navigationsparadigmas aktivierten Gehirnareale, die bei bloßer stereotyper Lokomotion aktivierten Gehirnareale mittels Subtraktion herausgerechnet haben. Eine andere mögliche und sehr plausible Erklärung wäre, dass das szenenhafte visuelle Erkennen der Umgebung schon während der Explorationsphase stattgefunden hat und somit in der unmittelbar nachfolgenden Navigationsphase kein derartiges Erkennen neuartiger visueller Szenen mehr stattgefunden hatte. In unserer Studie korrelierte die Navigationsleistung signifikant mit einer erhöhten Aktivierung des rechten Hippokampus. Dieses Resultat deckt sich mit vorhergehenden Studien, die aufzeigten, dass die Korrektheit und Präzision der Raumnavigation des Menschen im ganz wesentlich vom Hippokampus abhängt (Schinazi, Nardi et al. 2013). Kim M. konnte in einer Studie mittels fMRI im VR-3D Raum zeigen, dass der anteriore Hippokampus für Ortsinformationen sowohl in der horizontale und als auch der vertikale Achse aktiviert wurde. Während die Aktivität im retrospleniale Cortex und im posterioren Hippokampus vor allem von der Bewegungsrichtung in der vertikalen Achse abhing (Kim M, Jeffery KJ et al. 2017). Es sollte erwähnt werden, dass verschiedene Studien zur Raumnavigation beim Menschen durchaus ganz unterschiedliche Hirnaktivierungsmuster zeigten, was wiederum auf die Verwendung unterschiedlicher Navigationssettings sowie angewendeter bzw. vorgegebener Navigationsstrategien zurückgeführt werden kann. In der Studie von Iaria, Petrides et al. (2003) beispielsweise ließ sich eindrucksvoll und zweifelsfrei nachweisen, dass unterschiedliche Navigationsstrategien auch zur Rekrutierung verschiedener zerebraler Navigationsnetzwerke führen.

In unserer Studie waren die Probanden, wie im wirklichen Leben auch, nicht an eine spezifische Navigationsstrategie gebunden. Die Hirnaktivierungsmuster während der Erd-horizontalen Navigation entsprachen vorwiegend denjenigen, welche bis dato während visuell gesteuerter Navigationsstrategien von Menschen in der Erd-horizontalen Ebene beobachtet wurden. Im Vergleich zur Erd-vertikalen Navigation zeigte sich während der horizontalen Navigation eine sowohl relativ als auch absolut erhöhte Anzahl an Fixationen von visuellen Landmarken (Abbildung 12.). Dazu passt, dass während der Erd-horizontalen Navigation signifikant gesteigerte Hirnaktivierungen einerseits in sekundären visuell-sensorischen Kortexarealen, sowie andererseits in den horizontalen Okulomotorikzentren im pontinen Hirnstammsegmentum erfasst wurden.

Beim Erd-vertikalen Navigationsparadigma hingegen zeigten sich bilaterale Hirnaktivierungsmuster vor allem im anterioren Hippokampus mit einer linksseitigen Betonung wie auch eine Aktivierung des vestibulären Inselkortex, aber keine in retrosplenialen oder sekundären visuell-sensorischen Kortexarealen im hinteren Parietallappen (Abbildung 15.). Bis dahin wurde für den Menschen noch nie ein zerebrales Netzwerk, welches die Repräsentanz einer vertikalen Raumvorstellung und zielgerichteten Navigation im Erd-vertikalen Raum darstellt, beschrieben. Die Hirnaktivierungsmuster und Verhaltensanalysen in unserer Studie legen nahe, dass bei der Navigation in der Erd-vertikalen Ebene andere Mechanismen als die visuell gesteuerte und im Wesentlichen auf visuellen Landmarken gestützte, eine dominantere Rolle spielen. Auch wenn sich dies auf Grundlage unserer bis jetzt erhobenen Daten nicht beweisen lässt, erscheint es am wahrscheinlichsten, dass die kontinuierliche Abschätzung von Entfernungen und Richtungen, welche vor allem durch die Integration und Prozessierung bilateraler vestibulärer Afferenzen vermittelt wird, die hauptsächliche Rolle spielt. Die Aktivierung der bilateralen Inselrinde deutet auf eine vestibulär kortikale Verarbeitung während der Erd-vertikalen Navigation hin. Bereits zurückliegende Studien schrieben dem vestibulären afferenten Input eine dominierende Rolle bei der Beurteilung von Distanzen und Richtungen zu (Smith and Zheng 2013). Diese Art und Weise der räumlichen Navigation, welche auch "path integration" genannt wird, ist weniger stark auf visuelle Landmarkenprozessierungen angewiesen.

Die bilateralen hippokampalen Aktivierungen beim Erd-vertikalen Navigationstest sind ebenso erwähnenswert und könnte durch folgende Aspekte erklärt werden:

1. Die Erd-vertikale Navigation könnte stärker von der bei der Eigenbewegung durchgeführten Abschätzungen von Distanzen abhängen und hierfür den linken Hippokampus aktivieren.
2. Die Pitch-Ebene (Nicken) ist im Gehirn gewöhnlich bilateral repräsentiert, ganz im Gegensatz zur Yaw- (Gieren) und Rollebene. Dies wird deutlich, wenn man die Ausfallsmuster bei Augenbewegungs- oder Haltungserkrankungen betrachtet (Dieterich and Brandt 2015). Während unilaterale Läsionen im Hirnstamm oder im Kleinhirn einen Nystagmus und Gleichgewichtstörungen zu einer Seite hin verursachen, kommt es bei bilateralen Läsionen zu Up- oder Downbeatnystagmen und posturalen Imbalancen nach vorne und/oder hinten, also Störungen der Pitch-Ebene (Pierrot-Deseilligny and Milea 2005, Thomke, Marx et al. 2005, Strupp, Hufner et al. 2011). Im Gegensatz zu den horizontalen Navigationsversuchen fanden wir bei den vertikalen Versuchen keinen Zusammenhang von Navigationsleistung und hippokampaler Aktivierung. Eine Erklärung könnte sein, dass das Finden eines Weges in der vertikalen Ebene eine un-

gewohnte Aufgabe darstellt, welche für Menschen im Alltag keine große Bedeutung hat. Dies könnte dann zu einer größeren Variabilität an Navigationsstrategien und Aktivierungsmustern in den Gehirnen der Probanden führen und somit eine eindeutige Zuweisung bestimmter Hirnareale, welche für die vertikale Navigation genutzt werden, verhindern. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die gefundenen hippokampalen Aktivierungen die Unterschiede zwischen vertikaler und horizontaler Navigation nicht hinreichend erklären können. Es erscheint daher wesentlich wahrscheinlicher, dass die beobachteten Aktivierungsverschiebungen von den Anforderungen an die Aufgabe und den sensorischen Inputs abhängen und daran ein Netzwerk von verschiedenen Gehirnregionen beteiligt ist (Abbildung 17.).

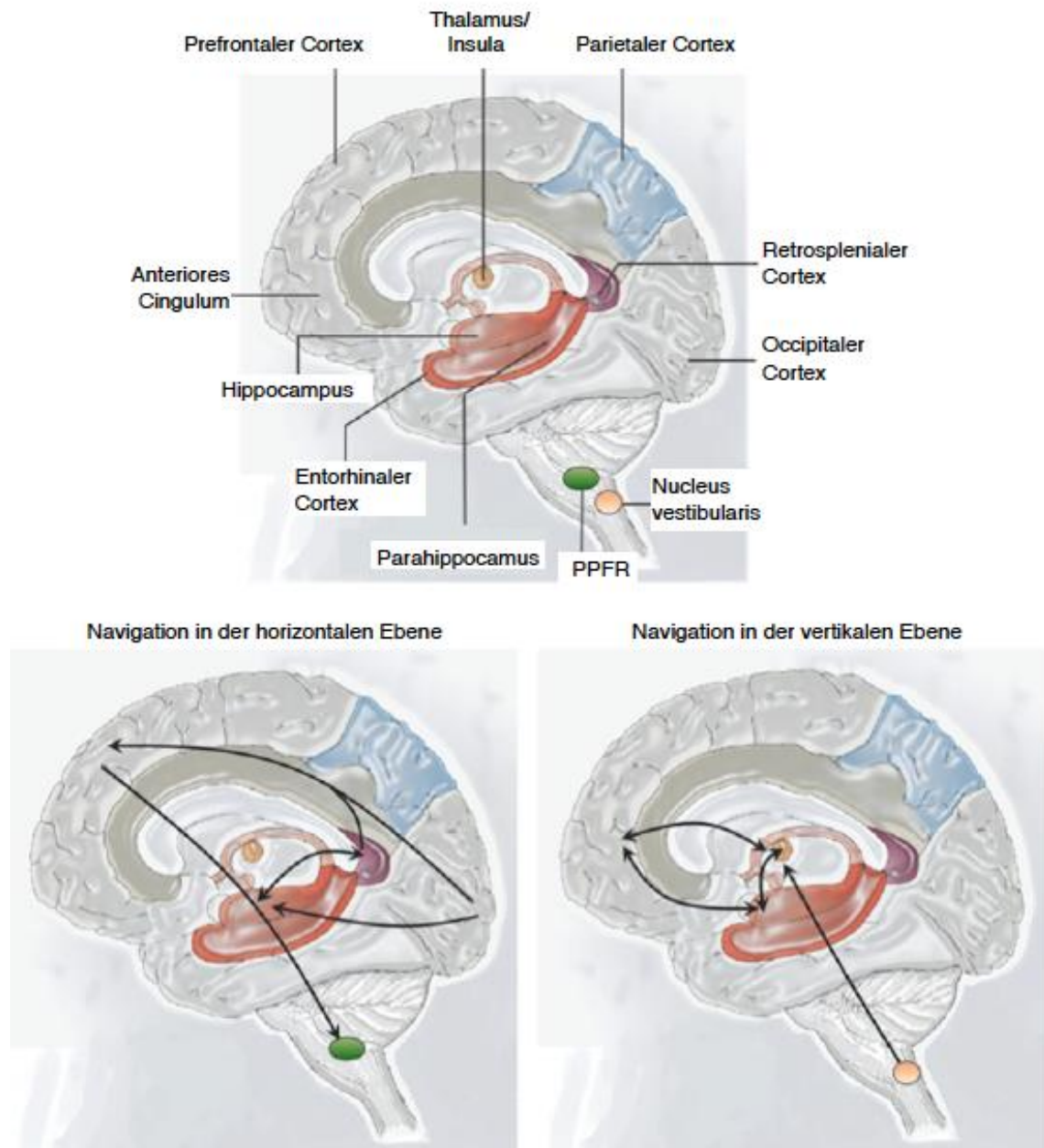


Abbildung 17.: Neuronale Netzwerke für die horizontale und vertikale Navigation.

Oben: Schematische Darstellung der hauptsächlich für die Navigation benutzten neuronalen Netzwerke des Gehirns.

Unten links: Für die horizontale Navigation werden die visuellen Informationen über die Umwelt vom rechten anterioren Hippokampus, dem bilateralen retrosplenialen und parieto-occipitalen Cortex prozessiert, um eine globale Vorstellung der Umwelt zu erzeugen und so eine räumliche Orientierung zu ermöglichen. Präfrontale Hirnstammschleifen kontrollieren die Augenbewegungen während der visuellen Exploration.

Unten rechts: Für die vertikale Navigation scheint das Abschätzen von Entfernungen und Richtungen essentiell zu sein. Die daraus resultierende sog. "path integration" beruht im Wesentlichen auf vestibulären Inputs. Diese für die räumliche Orientierung wichtigen Inputs werden durch die Interaktion des bilateralen anterioren Hippokampus, der Inselrinde und des anterioren cingulären Cortex prozessiert (adaptiert von Vann, Aggleton et al. (2009)).

4.3 Limitationen und Stärken der Studie

Es steht außer Frage, dass die Navigationsparadigmen dieser Studie an Menschen ähnlichen Einschränkungen unterliegen, wie diejenigen vorangegangener Studien an Nagetieren (Hayman, Verriotes et al. 2011, Taube 2011). Der vertikale Versuchsaufbau unserer Studie ist strenggenommen nicht strikt vertikal, sondern eher von "helikaler" Struktur mit einer starken Gewichtung der Erd-vertikalen, aber natürlich auch einer Erd-horizontalen Komponente. Da unsere Versuche (vertikal und horizontal) in realen Umgebungen stattfanden, unterscheiden sich die beiden Versuchsumgebungen bezüglich der Einrichtung, Wandstruktur, Bilder an den Wänden und vielen anderen Gegebenheiten. Die statistischen Analysen zeigen jedoch, dass die beobachteten Unterschiede bei den visuellen Fixationen auf Landmarken zwischen den beiden Navigationsparadigmen (horizontal und vertikal) nicht einfach auf Unterschiede in der Umgebung beruhen werden. Die körperliche Belastung könnte natürlich eine Rolle spielen, da die Probanden während des Erd-vertikalen Paradigmas in der Navigationsphase immerhin über 10 Minuten Treppen auf- und absteigen mussten bei unmittelbar davor schon zehnminütigen Treppensteigens in der Explorationsphase. Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit (Velocity) in beiden Navigationsversuchen (horizontal und vertikal) war jedoch annähernd konstant (horizontal 1,3 m/s; vertikal 1,2 m/s). So erscheint es unwahrscheinlich, dass alleine die körperliche Anstrengung für die Unterschiede bei den Navigationsleistungen verantwortlich gemacht werden kann. Es sollte ebenfalls erwähnt werden, dass die [^{18}F]-FDG-Aufnahmen nur als Maß für die neuronale Aktivierung angesehen werden können und keine sicheren und direkten Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden zellulären Mechanismen gezogen werden dürfen.

Nichtsdestotrotz hat der methodische Ansatz, in einer natürlichen Umgebung verhaltensorientierte Daten zu erheben und diese mit zerebraler Bildgebung zu kombinieren, auch deutliche Vorteile. Die Messung der Gehirnaktivität nach einem Navigationsversuch in einer realen Umgebung verbessert die Interpretation von Aktivierungsmustern, indem sie einen Zusammenhang zwischen sensorischem Input, der Prozessierung und vor allem dem Verhalten der Probanden herstellt. Unsere Daten spiegeln die Lösungsstrategien von Menschen wieder, welche im Alltag den richtigen Weg in einem mehrgeschossigen Gebäude finden müssen, wenn keine Orientierungshilfen wie Stockwerksangaben zur Verfügung stehen.

4.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen im Verhalten von Menschen eine Anisotropie zu Gunsten der Erd-horizontalen Ebene bei der Navigation in einem realen dreidimensionalen Raum. Des weiteren wird deutlich, dass es signifikante Unterschiede in den Aktivierungsmustern im Gehirn während der Navigation in einer realen Umgebung während Erd-horizontaler und -vertikaler Paradigmen gibt. Bei der horizontalen Navigation werden der anteriore Hippokampus, der retrospleniale Kortex und das pontine Tegmentum aktiviert. Die Präzision der räumlichen Navigation korreliert dabei mit gesteigerten Aktivierungen des Hippokampus und des retrosplenialen Kortex. Bei der Navigation in der Erd-horizontalen verlässt sich der Mensch größtenteils auf fixe visuelle Objekte, welche als visuelle Landmarken dienen können. Die Aktivierung des pontinen Tegmentums ist vermutlich Ausdruck der Augenbewegungen bei der visuellen Wahrnehmung in der horizontalen Ebene.

Im Gegensatz dazu zeigt sich während der Erd-vertikalen Navigation eine bilaterale Aktivierung des Hippokampus und der Inselrinde. Die vertikale Navigation ist auch deutlich weniger abhängig von visuellen Landmarken. Dagegen könnte die Abschätzung von Entfernungen und Richtungen eine wichtigere Rolle spielen, welche für die sog. "path integration" gebraucht wird. Auch könnten andere Mechanismen wie die vestibulären Eingänge eine wichtige Rolle spielen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden 2015 in der Oxford Zeitschrift Cerebral Cortex unter dem Titel: "Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates", veröffentlicht (Zwergal, Schoberl et al. 2015)

5 Literaturverzeichnis

Aguirre-Acevedo DC, Jaimes-Barragan F, Henao E, Tirado V, Munoz C, Reiman EM, et al. Diagnostic accuracy of CERAD total score in a Colombian cohort with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease affected by E280A mutation on presenilin-1 gene. *International psychogeriatrics / IPA*. 2015:1-8.

Barry C, Bush D. From A to Z: a potential role for grid cells in spatial navigation. *Neural systems & circuits*. 2012;2(1):6.

Begega A, Cienfuegos S, Rubio S, Santin JL, Miranda R, Arias JL. Effects of ageing on allocentric and egocentric spatial strategies in the Wistar rat. *Behavioural processes*. 2001;53(1-2):75-85.

Berthoz A, Thibault G. Learning landmarks and routes in multi-floored buildings. *The Behavioral and brain sciences*. 2013;36(5):545; discussion 71-87.

Brandt T, Dieterich M. "Right Door," wrong floor: A canine deficiency in navigation. *Hippocampus*. 2013;23(4):245-6.

Brandt T, Huber M, Schramm H, Kugler G, Dieterich M, Glasauer S. "Taller and Shorter": Human 3-D Spatial Memory Distorts Familiar Multilevel Buildings. *PloS one*. 2015;10(10):e0141257.

Brandt T, Zwergal A, Glasauer S. 3-D spatial memory and navigation: functions and disorders. *Curr Opin Neurol*. 2017 Feb;30(1):90-97. doi: 10.1097/WCO.0000000000000415.

Burt de Perera T, Holbrook RI. Three-dimensional spatial representation in freely swimming fish. *Cognitive processing*. 2012;13(1):107-11.

Byrne P, Becker S. Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychological review*. 2007;114(2):340-75.

Carbon CC, Hesslinger VM. Navigating through a volumetric world does not imply needing a full three-dimensional representation. *The Behavioral and brain sciences*. 2013;36(5):547-8.

Chen X, He Q, Kelly JW, Fiete IR, McNamara TP. Bias in Human Path Integration Is Predicted by Properties of Grid Cells. *Current biology : CB*. 2015;25(13):1771-6.

Chen Z, Wilson MA. A variational nonparametric Bayesian approach for inferring rat hippocampal population codes. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2013;2013:7092-5.

-
- Coluccia E, Louse G. Gender differences in spatial orientation: A review. *Journal of environmental psychology*. 2004;24(3):329-40.
- Cornwell BR, Johnson LL, Holroyd T, Carver FW, Grillon C. Human hippocampal and parahippocampal theta during goal-directed spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(23):5983-90.
- Dacke M, Srinivasan MV. Honeybee navigation: distance estimation in the third dimension. *The Journal of experimental biology*. 2007;210(Pt 5):845-53.
- Davis VA, Holbrook RI, Schumacher S, Guilford T, Perera TB. Three-dimensional spatial cognition in a benthic fish, *Corydoras aeneus*. *Behavioural processes*. 2014.
- Dieterich M, Brandt T. The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1343(1):10-26.
- Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, et al. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*. 2003;425(6954):184-8.
- Epstein RA. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends in cognitive sciences*. 2008;12(10):388-96.
- Epstein RA, Higgins JS. Differential Parahippocampal and Retrosplenial Involvement in Three Types of Visual Scene Recognition. *Cerebral cortex*. 2007;17(7):1680-93.
- Epstein RA, Vass LK. Neural systems for landmark-based wayfinding in humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2014;369(1635):20120533.
- Ertl M, Klaus M, Brandt T, Dieterich M, Mast FW. Distorted mental spatial representation of multi-level buildings - Humans are biased towards equilateral shapes of height and width. *Sci Rep*. 2019 Oct 21;9(1):15046. doi: 10.1038/s41598-019-50992-6.
- Flores-Abreu IN, Hurlly TA, Ainge JA, Healy SD. Three-dimensional space: locomotor style explains memory differences in rats and hummingbirds. *Proceedings Biological sciences / The Royal Society*. 2014;281(1784):20140301.
- Fortin M, Voss P, Lord C, Lassonde M, Pruessner J, Saint-Amour D, et al. Wayfinding in the blind: larger hippocampal volume and supranormal spatial navigation. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 11):2995-3005.
- Gron G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature neuroscience*. 2000;3(4):404-8.
- Harris MA, Wolbers T. Ageing effects on path integration and landmark navigation. *Hippocampus*. 2012;22(8):1770-80.
- Harris MA, Wolbers T. How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiology of aging*. 2014;35(5):1095-102.

-
- Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N. The Well-Worn Route and the Path Less Traveled. *Neuron*. 2003;37(5):877-88.
- Hayman R, Verriotes MA, Jovalekic A, Fenton AA, Jeffery KJ. Anisotropic encoding of three-dimensional space by place cells and grid cells. *Nature neuroscience*. 2011;14(9):1182-8.
- Holscher C, Tenbrink T, Wiener JM. Would you follow your own route description? Cognitive strategies in urban route planning. *Cognition*. 2011;121(2):228-47.
- Hooge ITC, Erkelens CJ. Adjustment of fixation duration in visual search. *Vision research*. 1998;38(9):1295-IN4.
- Huebert KB. Connecting recent studies on fish vertical navigation. *Journal of fish biology*. 2012;80(4):739-40.
- Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B, Bohbot VD. Cognitive Strategies Dependent on the Hippocampus and Caudate Nucleus in Human Navigation: Variability and Change with Practice. *The Journal of Neuroscience*. 2003;23(13):5945-52.
- Igloi K, Doeller CF, Berthoz A, Rondi-Reig L, Burgess N. Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(32):14466-71.
- Jacobs J, Weidemann CT, Miller JF, Solway A, Burke JF, Wei XX, et al. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nature neuroscience*. 2013;16(9):1188-90.
- Janzen G, van Turenout M. Selective neural representation of objects relevant for navigation. *Nature neuroscience*. 2004;7(6):673-7.
- Jeffery KJ, Jovalekic A, Verriotes M, Hayman R. Navigating in a three-dimensional world. *The Behavioral and brain sciences*. 2013;36(5):523-43.
- Jordan K, Schadow J, Wuestenberg T, Heinze H-J, Jäncke L. Different cortical activations for subjects using allocentric or egocentric strategies in a virtual navigation task. *Neuroreport*. 2004;15(1):135-40.
- Jovalekic A, Hayman R, Becares N, Reid H, Thomas G, Wilson J, et al. Horizontal biases in rats' use of three-dimensional space. *Behavioural brain research*. 2011;222(2):279-88.
- Jwo DJ, Tseng CH, Liu JC, Lee HD. Unscented Kalman filtering for single camera based motion and shape estimation. *Sensors*. 2011;11(8):7437-54.
- Keeley RJ, Tyndall AV, Scott GA, Saucier DM. Sex difference in cue strategy in a modified version of the Morris water task: correlations between brain and behaviour. *PLoS one*. 2013;8(7):e69727.

-
- Kim M, Jeffery KJ, Maguire EA. Multivoxel Pattern Analysis Reveals 3D Place Information in the Human Hippocampus. *J Neurosci*. 2017 Apr 19;37(16):4270-4279. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2703-16.2017.
- Kimura D. Sex differences in the brain. *Scientific American*. 1992;267(3):118-25.
- la Fougere C, Zwergal A, Rominger A, Forster S, Fesl G, Dieterich M, et al. Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison. *NeuroImage*. 2010;50(4):1589-98.
- Lawton CA. Gender differences in way-finding strategies: Relationship to spatial ability and spatial anxiety. *Sex Roles*. 1994;30(11):765-79.
- Lawton CA. STRATEGIES FOR INDOOR WAYFINDING: THE ROLE OF ORIENTATION. *Journal of environmental psychology*. 1996;16(2):137-45.
- Levy LJ, Astur RS, Frick KM. Men and women differ in object memory but not performance of a virtual radial maze. *Behavioral neuroscience*. 2005;119(4):853-62.
- Liu I, Levy RM, Barton JJ, Iaria G. Age and gender differences in various topographical orientation strategies. *Brain research*. 2011;1410:112-9.
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(8):4398-403.
- Moffat SD, Elkins W, Resnick SM. Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiology of aging*. 2006;27(7):965-72.
- Moser EI, Kropff E, Moser MB. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual review of neuroscience*. 2008;31:69-89.
- Nico D, Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C. Landmark based navigation in brain-damaged patients with neglect. *Neuropsychologia*. 2008;46(7):1898-907.
- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*. 1971;34(1):171-5.
- O'Keefe J, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press; 1978.
- Park S, Chun MM. Different roles of the parahippocampal place area (PPA) and retrosplenial cortex (RSC) in panoramic scene perception. *NeuroImage*. 2009;47(4):1747-56.
- Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2002;12(6):495-501.
- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Annals of neurology*. 1979;6(5):371-88.

-
- Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 6):1237-46.
- Pine DS, Grun J, Maguire EA, Burgess N, Zarahn E, Koda V, et al. Neurodevelopmental aspects of spatial navigation: a virtual reality fMRI study. *NeuroImage*. 2002;15(2):396-406.
- Reifenstein ET, Kempter R, Schreiber S, Stemmler MB, Herz AV. Grid cells in rat entorhinal cortex encode physical space with independent firing fields and phase precession at the single-trial level. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(16):6301-6.
- Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science*. 2006;312(5774):758-62.
- Saucier D, Lisoway A, Green S, Elias L. Female advantage for object location memory in peripersonal but not extrapersonal space. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2007;13(4):683-6.
- Saucier DM, Green SM, Leason J, MacFadden A, Bell S, Elias LJ. Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies? *Behavioral neuroscience*. 2002;116(3):403-10.
- Schinazi VR, Nardi D, Newcombe NS, Shipley TF, Epstein RA. Hippocampal size predicts rapid learning of a cognitive map in humans. *Hippocampus*. 2013;23(6):515-28.
- Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2014;4(2):322-34.
- Schneider E, Villgrattner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, et al. EyeSeeCam: an eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1164:461-7.
- Smith PF, Zheng Y. From ear to uncertainty: vestibular contributions to cognitive function. *Frontiers in integrative neuroscience*. 2013;7:84.
- Sneider JT, Sava S, Rogowska J, Yurgelun-Todd DA. A preliminary study of sex differences in brain activation during a spatial navigation task in healthy adults. *Perceptual and motor skills*. 2011;113(2):461-80.
- Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *Journal of neurochemistry*. 1977;29(1):13-26.
- Strupp M, Hufner K, Sandmann R, Zwergal A, Dieterich M, Jahn K, et al. Central oculomotor disturbances and nystagmus: a window into the brainstem and cerebellum. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(12):197-204.

-
- Sun HJ, Chan GS, Campos JL. Active navigation and orientation-free spatial representations. *Memory & cognition*. 2004;32(1):51-71.
- Taube JS. Head direction cells and the neurophysiological basis for a sense of direction. *Progress in neurobiology*. 1998;55(3):225-56.
- Taube JS. Head direction cell firing properties and behavioural performance in 3-D space. *The Journal of physiology*. 2011;589(Pt 4):835-41.
- Taube JS, Muller RU, Ranck JB, Jr. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1990;10(2):436-47.
- Taube JS, Valerio S, Yoder RM. Is navigation in virtual reality with fMRI really navigation? *Journal of cognitive neuroscience*. 2013;25(7):1008-19.
- Thiele A, Henning P, Kubischik M, Hoffmann KP. Neural mechanisms of saccadic suppression. *Science*. 2002;295(5564):2460-2.
- Thomke F, Marx JJ, Iannetti GD, Cruccu G, Fitzek S, Urban PP, et al. A topodiagnostic investigation on body lateropulsion in medullary infarcts. *Neurology*. 2005;64(4):716-8.
- Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychological review*. 1948;55(4):189-208.
- Tolman EC, Ritchie BF, Kalish D. Studies in spatial learning. II. Place learning versus response learning. *Journal of Experimental Psychology*. 1946;36(3):221-9.
- Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. What does the retrosplenial cortex do? *Nature reviews Neuroscience*. 2009;10(11):792-802.
- Voermans NC, Petersson KM, Daudey L, Weber B, van Spaendonck KP, Kremer HPH, et al. Interaction between the Human Hippocampus and the Caudate Nucleus during Route Recognition. *Neuron*. 2004;43(3):427-35.
- Waismeyer AS, Jacobs LF. The emergence of flexible spatial strategies in young children. *Developmental psychology*. 2013;49(2):232-42.
- Weniger G, Ruhleder M, Wolf S, Lange C, Irle E. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*. 2009;47(1):59-69.
- Weniger G, Siemerikus J, Schmidt-Samoa C, Mehlitz M, Baudewig J, Dechent P, et al. The human parahippocampal cortex subserves egocentric spatial learning during navigation in a virtual maze. *Neurobiology of learning and memory*. 2010;93(1):46-55.
- Yartsev MM, Ulanovsky N. Representation of Three-Dimensional Space in the Hippocampus of Flying Bats. *Science*. 2013;340(6130):367-72.
- Zaehle T, Jordan K, Wüstenberg T, Baudewig J, Dechent P, Mast FW. The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain research*. 2007;1137:92-103.

Zwergal A, Schoberl F, Xiong G, Pradhan C, Covic A, Werner P, et al. Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates. *Cerebral cortex*. 2015.

6 Anhang

6.1 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Navigation im dreidimensionalen Raum beim Menschen –
Anisotropie der horizontalen und vertikalen Navigation**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.12.2019

Ort, Datum

Aleksandar Covic

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

6.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich möchte mich hiermit bei der Direktorin der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich bedanken, an deren Klinik ich meine Dissertation angefertigt habe.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Andreas Zwergal und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Florian Schöberl danke ich besonders für die vorgeschlagene Themenstellung, die hervorragende Betreuung und die hilfreiche Unterstützung. Auch für die gewissenhafte Korrektur meiner Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Besonderen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe, wie meinen Mitdoktoranden für die kameradschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei meiner Lebensgefährtin Esther Correll und meinen Kindern Miriam und Marla, möchte ich mich von ganzem Herzen bedanken für das uneingeschränkte Verständnis für mein spätes Studium. Ebenso wie meine Eltern haben sie mich auch bei der Arbeit zu meiner Dissertation bedingungslos unterstützt.